N° d'ordre : 170

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques GAULTIER

1re Thèse - Recherches cristallographiques en vitamine K.

2e Thèse - De la symétrie de la molécule à la symétrie du cristal.....

Soutenues le 18 juin 1966 devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, professeur ..... *Président.*

A. PACAULT, membre correspondant de l'Institut, professeur .....
C. MENTZER, professeur au Muséum.....
J. ROSE, directeur du Palais de la Découverte...
J. CLASTRE, professeur..... } *Examinateurs.*

— 1966 —

N° d'ordre : 170

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques GAULTIER

1re Thèse - Recherches cristallographiques en vitamine K.

2e Thèse - De la symétrie de la molécule à la symétrie du cristal.....

Soutenues le 18 juin 1966 devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, professeur ..... *Président.*

A. PACAULT, membre correspondant de l'Institut, professeur .....
C. MENTZER, professeur au Muséum..... } *Examinateurs.*
J. ROSE, directeur du Palais de la Découverte...
J. CLASTRE, professeur.....

— 1966 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Université
de
BORDEAUX

-:-

FACULTE DES SCIENCES

-:-:-

Doyen honoraire M. BRUS

Doyen M. CALAS

Professeurs honoraires

M. DAURE	Recteur honoraire de l'Académie de Caen
M. KASTLER	Professeur à la Sorbonne
M. QUELET	Professeur à la Sorbonne
M. PISOT	Professeur à la Sorbonne
Mle JOSIEN	Professeur à la Sorbonne

Professeurs

M. DANGEARD	Botanique
M. GENEVOIS	Chimie biologique et Phys. Vég.
M. MILLOUX	Calcul Infinitésimal
M. CAU	Physique expérimentale
M. BRUS	Chimie
M. AVEL	Zoologie et physiologie animale
M. ROUSSET	Physique générale
M. ROGER	Mécanique rationnelle
M. WEILL	Anatomie comparée et embryogénie
M. DUFRESNOY	Mathématiques générales
M. LAFON	Physiologie générale
M. BOUNHIOL	Biologie animale
M. SERVANT	Physique
M. CALAS	Chimie organique
M. GAY	Minéralogie
M. PACAUIT	Chimie Physique
M. SCHOELLER	Géologie
M. DAVID	Biologie Végétale
M. COLMEZ	Méthodes Mathématiques de la Physique
M. CAMBAR	Biologie animale
M. VIGNEAUX	Géologie
M. PANOUSE	Zoologie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. ARZELIES	Physique (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. RIBEREAU-GAYON	Oenologie et chimie agricole
M. RISS	Mathématiques
M. GUIZONNIER	Physique
M. HAGET	Zoologie Expérimentale
M. SEMIROT	Astronomie
M. CHASTEL	Physique nucléaire
M. HAGENMULLER	Chimie Minérale
M. ALLARD	Chimie
M. CREAC'H	Biologie animale S.P.C.N.
M. LOUDETTE	Mécanique Physique
M. PATY	Chimie
M. BORDES	Préhistoire

M. SECHET	Botanique
M. LAFARGUE	Physique - C.S.U. de Pau
M. BAGANAS	Mathématiques
M. VALENTIN	Radioélectricité
M. ENNOUCHI	Géologie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. EYME	Botanique
M. FRAINNET	Chimie Organique
M. RUAMPS	Physique Electronique
M. DESCHAMPS	Chimie - C.S.U. de Pau
M. HOARAU	Chimie Physique
M. LALANDE	Chimie appliquée
M. MARCHAND	Chimie
M. GOTTIS	Géologie Dynamique
M. LEMANCEAU	Chimie
M. CLASTRE	Cristallographie Physique
M. BLONDEL	Mathématiques
M. SOURISSEAU	Chimie M.P.C. - S.P.C.N.
M. JOUSSOT-DUBIEN	Chimie M.P.C. - S.P.C.N.
M. MAYER	Physique - C.S.U. de Pau
Mle FAURE-MURET	Géologie (détachée à la Faculté des Sciences du Maroc)
Mle LAFFITTE	Physique M.G.P.
M. ROCH	Physique
M. LOCHET	Physique
M. VALADE	Chimie Organique
M. VINDT	Biologie Végétale
M. REGNIER	Mathématiques
M. DESTRIAU	Chimie
M. PETIT	Physique corpusculaire
M. CLIN	Géologie
M. BARAUD	Chimie Biologique
M. EMBERGER	Géologie
M. CARDO	Psychophysiologie
M. SIMONOFF	Chimie Physique
M. BOTHOREL	Chimie
M. CHARRU	Physique M.P.C.
M. LASCOMBE	Chimie
M. N...	Calcul Infinitésimal

Maitre de conférences honoraire - M. DE PUYMALY

Maitre de conférences

M. BONASTRE	Chimie - C.S.U. de Pau
M. RIMPAULT	Physique théorique
M. BARETS	Biologie Animale
M. GROMB	Chimie - C.S.U. de Pau
M. BELLON	Chimie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. HARDY	Chimie Minérale
M. BERTHE	Mathématiques - C.S.U. de Pau
Mme VINTH MAU	Physique théorique
M. BOUSSEAU	Physique
M. RIBEREAU-GAYON P.	Chimie Oenologie
M. PINEAU	Chimie minérale (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. DUBOST	Physique - C.S.U. de Pau
M. DUPUY	Physique - C.S.U. de Pau
M. MENNRATH	Physique
M. LEVEQUE	Géologie approfondie
M. ANDRE	Biologie générale
Mlle DUTRIEU	Physiologie animale
Mme PETIT	Physique
M. RAULT	Chimie Minérale
M. BOUAS-LAURENT	Chimie organique
Mme LEHMANN	Calcul des probabilités
M. LEHMANN	Mathématiques
M. MATTENET	Mathématiques - C.S.U. de Pau

Conseiller Administratif - M. LLORENS

Il aurait aimé les fontaines
les oiseaux et les chiens
Il aurait aimé aimer

A mon fils

A la mémoire de ma mère

A tous ceux qui me sont chers

A notre Professeur Monsieur GAY

Il a guidé nos premiers pas en cristallographie
Il n'a ménagé ni son temps ni sa peine
Il a beaucoup apporté à chacun
Qu'il trouve ici gratitude et attachement.

Il faut éduquer le public, lui dire que la science se construit pierre à pierre comme une maison, que les génies sont un phénomène de plus en plus rare, que les progrès s'achètent par de longs efforts.

H. BOUASSE.

Qu'il me soit permis d'associer dans une même pensée amicale tous ceux-là qui ont fait la route avec nous et qui par leur culture ou leur foi ou leur talent ont fait d'un nom, le Laboratoire de Cristallographie de Bordeaux :

le Professeur Gay et le Professeur Clastre, ses initiateurs
et mes amis des premières années difficiles : Alléaume, Chanh, Hauw,
Hospital, Housty.

Mais que tous les autres, ils sont si nombreux, ne se croient pas oubliés.

Je serais impardonnable si je ne répétais pas le nom de C. Hauw dont la collaboration fut de tous les instants et, peut-être, sans qui ce travail n'aurait pas été mené à bien. Le choix définitif du sujet, les principaux développements sont nés de nos discussions et, dieu sait aussi, de quel travail partagé. Qu'il sache que je n'oublierai pas.

Je suis reconnaissant à MM les Professeurs Pacault et Mentzer, à Mr. Rose, Directeur du Palais de la Découverte, d'avoir bien voulu distraire une partie de leur temps pour juger ce travail. Je les remercie pour l'intérêt qu'ils ont porté à nos recherches et pour l'accueil bienveillant qu'ils nous ont réservé.

Il me reste l'agréable devoir de remercier ceux qui se sont dévoués à la mise au point matériel de ce texte, Mmes Joux et Roland, Mme Leroy, MM Bouchet, Haget R. et J., Vega.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS

PREMIERE PARTIE

BIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE et STRUCTURE.

1.- LES MECANISMES BIOLOGIQUES.

1-1 Réactions, interactions
1-2 Les 2 sortes d'antagonisme

2.- ANALOGIE STRUCTURALE ET ANTAGONISME.

2-1 La loi de ressemblance
2-2 Les facteurs structuraux de ressemblance

3.- MECANISME DE LA COAGULATION SANGUINE. ROLE DE LA VITAMINE K.

4.- VITAMINE K ET ANTIVITAMINE K.

4-1 Vitamines K
4-2 Antivitamines K
4-3 Structures et mécanismes d'action

5.- CONFIGURATION SPATIALE ET ANALOGIE STRUCTURALE.

5-1 L'extension du concept
5-2 Les 2 directions de la recherche

DEUXIEME PARTIE

DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES.

1.- PARTIE EXPERIMENTALE.

2.- DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES.

2-1 Synthèses de Patterson modifiées

2-1-1 Ponctualisation de la fonction de Patterson
2-1-2 Les fonctions divergentes
2-1-3 Autres fonctions de modification

2-2 Les fonctions P_o

2-3 La méthode de Giglio-Liquori-Ripamonti

2-4 La méthode de Morlay-Taylor

2-5 Affinement

2-5-1 Les programmes utilisés
2-5-2 Pondération
2-5-3 Corrections de dispersion anormale des rayons X

1) Méthode directe
2) Méthode indirecte

TROISIEME PARTIE

DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES.

1.- MISE AU POINT ET COMMENTAIRES.

2.- RESULTATS.

2-1 Naphtoquinone-1,4

2-1-1 Cristallisation
2-1-2 Données cristallographiques
2-1-3 Positions atomiques
2-1-4 Configuration moléculaire
2-1-5 Relations entre molécules
2-1-6 Organisation de la structure

2-2 Méthyl-2 hydroxy-3 naphtoquinone-1,4

2-2-1 Cristallisation
2-2-2 Données cristallographiques
2-2-3 Positions atomiques
2-2-4 Configuration moléculaire
2-2-5 Relations entre molécules
2-2-6 Organisation de la structure

2-3 Chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone-1,4

2-3-1 Cristallisation
2-3-2 Données cristallographiques
2-3-3 Positions atomiques
2-3-4 Configuration moléculaire
2-3-5 Relations entre molécules
2-3-6 Organisation de la structure

2-4 Bromo-2 naphtoquinone-1,4

2-4-1 Cristallisation
2-4-2 Données cristallographiques
2-4-3 Positions atomiques
2-4-4 Configuration moléculaire
2-4-5 Relations entre molécules
2-4-6 Organisation de la structure

2-5 Naphtalène- diol-1,4 ou α Naphtohydroquinone

2-5-1 Cristallisation
2-5-2 Données cristallographiques
2-5-3 Positions atomiques
2-5-4 Configuration moléculaire
2-5-5 Relations entre molécules
2-5-6 Organisation de la structure

2-6 Méthyl-2 Naphtohydroquinone-1,4

2-6-1 Cristallisation
2-6-2 Données cristallographiques
2-6-3 Positions atomiques
2-6-4 Configuration moléculaire
2-6-5 Relations entre molécules
2-6-6 Organisation de la structure

QUATRIEME PARTIE

INTERPRETATION ET DISCUSSIONS.

CHAPITRE I SUR LA STEREOCHIMIE DES MOLECULES.

1-1 Cycle paraquinonique : naphtoquinone et benzoquinone

1-2 Substitution en position 2 sur le noyau quinonique

1-2-1 Substitution par un halogène

1-2-1-1 Brome
1-2-1-2 Chlore
1-2-1-3 Conclusions

1-2-2 Substitution par le groupement méthyle

1-3 Cetonisation - Enolisation

1-4 Cycle benzénique

1-5 Remarques sur les déformations moléculaires

1) Déformations dûes à un halogène
2) Les effets du champ cristallin

CHAPITRE II SUR LES LIAISONS DIRIGEES DE FAIBLE ENERGIE.

2-1 Liaisons par transfert de charges

2-1-1 Conditions d'existence
2-1-2 Liaisons Brome.....Oxygène
2-1-3 Liaisons Carbone...Oxygène

2-2 Liaisons CH...O et CH...Cl

2-2-1 Conditions d'existence des liaisons CH...O de type hydrogène
2-2-2 Existence de liaisons CH...O et CH...Cl

2-2-2-1 Bromo-2 naphtoquinone
2-2-2-2 Naphtoquinone
2-2-2-3 Phtiocol
2-2-2-4 Chloro-2 hydroxy-3 Naphtoquinone

1) Liaisons CH...O
2) Liaisons CH...Cl

2-2-2-5 Méthyl-naphtohydroquinone

2-3 Liaisons hydrogène OH...O

2-3-1 Phtiocol et chloro-hydroxy-naphtoquinone
2-3-2 Naphtohydroquinone et Méthyl-naphtohydroquinone

CHAPITRE III LIAISONS DIRIGEES ET STRUCTURES CRISTALLINES.

3-1 Le principe de "Close-Packing"

3-1-1 Analyse géométrique
3-1-2 Analyse thermodynamique
3-1-3 Les résultats pratiques du principe de Close-Packing

3-2 Liaisons dirigées et compacité

3-2-1 Les liaisons dirigées jouent un rôle concurentiel
3-2-2 Les liaisons dirigées et le coefficient de compacité
3-2-3 Conclusion

3-3 Le stacking

3-4 Description de quelques assemblages compacts

3-4-1 Naphtohydroquinone
3-4-2 Méthyl-2 naphtohydroquinone
3-4-3 Naphtoquinone
3-4-4 Bromo-2 Naphtoquinone

CONCLUSIONS GENERALES.

AVANT - PROPOS

Longtemps les cristallographes ont été des créateurs de modèles, proposant au chimiste un matériel dense et précieux, bien adapté à la vérification de certaines hypothèses de chimie théorique, ou au contrôle des structures moléculaires probables de la chimie expérimentale. Ce rôle de "structurographe" limité à l'étude des configurations moléculaires, c'est à dire à la discussion de longueurs de liaisons et d'angles de valence, définit notre discipline comme une branche auxiliaire de la chimie.

En chimie-physique, bien que moins important, l'apport de la cristallographie a été notable. Nous citerons, entre autres exemples, la contribution apportée à la connaissance de la liaison covalente, de la liaison hydrogène, des complexes organo-métalliques etc.... et d'une façon très générale à l'étude des relations propriétés physiques-structure.

Ce n'est que récemment que les cristallographes se sont intéressés aux structures des molécules biologiques. On sait avec quel succès ils ont étudié les molécules d'antibiotiques, les vitamines A_1, B_{12}, les très grosses molécules comme l'hémoglobine, l'A D N, ...etc. En ceci, ils tiennent auprès des biochimistes le même rôle de structurographes qui les rend fort utiles aux chimistes. Cependant, ils ne s'étaient pas encore attaqués aux problèmes de la chimie biologique.

On peut objecter que les réactions biochimiques n'interviennent qu'entre molécules activées (*) et que celles-ci sont très différentes des molécules dans le cristal.

(*) Dans un état particulier tel qu'elles sont capables de réaliser une réaction chimique "in vivo" qu'elles ne peuvent réaliser "in vitro".

En fait, le problème se pose sous une forme très complexe, mais il parait abordable si l'on tient compte des remarques suivantes :

- molécules de l'espace cristallin, molécules en solution, molécules activées diffèrent en général très peu par leur configuration stéréochimique : elles diffèrent surtout par leur "structure" électronique; ces différences ne se traduisent que par des variations de quelques centièmes d'Å sur les longueurs de liaisons et de quelques degrés sur les angles de valence;

- l'état électronique de la molécule activée est fonction du récepteur sur lequel la molécule se fixe et du solvant qui la baigne;

- de la même façon dans l'état cristallin la structure électronique de la molécule est fonction de la manière dont elle se fixe au milieu des moles qui l'entourent.
  Or, l'on sait que si l'on compare les mêmes molécules dans divers états cristallins ou dans diverses combinaisons cristallines, on peut mettre en évidence des éléments permanents dans les arrangements moléculaires : ce sont les axes principaux d'interaction moléculaire dirigée. A ces axes constants correspond sans aucun doute une composante commune des divers états électroniques.
  On peut raisonnablement penser que ceux-ci se retrouveront dans la molécule activée et pourront alors jouer un rôle soit dans la fixation de cette molécule sur le récepteur, soit dans la réaction biochimique qu'elle provoque.

Ainsi, alors que la molécule activée ne peut être atteinte directement, le cristallographe est capable cependant d'en fournir des modèles; quoique incomplets, ceux-ci sont beaucoup mieux adaptés que les simples modèles stéréochimiques aux exigences de la biochimie : ils sont utiles en ce qu'ils pourront élargir les concepts actuels et suggérer éventuellement une théorie satisfaisante des mécanismes biochimiques.

PREMIERE PARTIE

BIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET STRUCTURE

Nous ne saurions exposer objectivement en quelques pages le problème des relations entre structure et propriétés pharmacodynamiques; aussi avons nous choisi le phénomène d'antagonisme par analogie structurale dans la série des vitamines K comme support de ces préoccupations.

Nous avons pensé qu'il était utile de faire le point des hypothèses et des connaissances en pharmacodynamie à partir desquelles le travail, ici proposé, a été entrepris, avant d'étendre ou de repenser certains concepts et de préciser les directions dans lesquelles la recherche a été engagée.

1.- LES MECANISMES BIOLOGIQUES -

1-1 Réactions, interactions -

On peut se représenter les phénomènes biologiques qui permettent la croissance et la vie comme des réactions dans lesquelles interviennent des substances intermédiaires formées par une série de synthèses (les métabolites), des catalyseurs (les enzymes) (*).

Le métabolite A se transforme en les métabolites B, C, D... sous l'influence des enzymes a, b, c.... Plus ou moins dépendants de cette chaine principale existent d'autres circuits latéraux de transformation. Le métabolisme se fait donc selon un réseau dans lequel les réactions peuvent s'effectuer simultanément et sans se gêner.

(*) L'enzyme est formé d'une substance cristalloide peu spécifique dite co-enzyme d'une protéine très fragile spécifique dite apo-enzyme.

L'exacte façon dont le métabolite se combine à l'enzyme n'est pas connue avec certitude. Cependant, il est généralement admis qu'il se forme un complexe intermédiaire entre métabolite et enzyme par fixation purement chimique ou par adsorption.
D'après Veldstra (1947) l'intensité de l'interaction est fonction du nombre de liaisons ainsi créées. D'après Rydon (1948) : "il semble probable étant donnée la facile reversibilité de la réaction envisagée que les forces en cause ne soient pas de covalence mais des forces de valence secondaires telles que liaisons hydrogène, interactions pole-dipole, dipole-dipole et autres forces de Van der Waals. Les protéines, tant dans leurs chaines latérales que dans leurs chaines peptidiques sont riches en groupes capables d'entrer en combinaison de ce genre....".

Toute substance capable par son action sur le métabolite d'interrompre une chaine de réactions se définit comme un anti-métabolite.
Toute substance capable de favoriser le processus réactionnel se définit comme un synergiste.

1-2 Les deux sortes d'antagonisme -

On peut considérer comme antagoniste d'une substance A une substance B capable de réduire ou de supprimer les effets de A.
Il faut distinguer deux aspects du phénomène :

a) L'antagonisme compétitif. Il y aurait compétition entre métabolite A et antimétabolite B au niveau du récepteur R, ceci se traduisant par des réactions d'équilibre.
L'antimétabolite formerait un complexe avec le récepteur qui serait, par conséquent, en partie ou en totalité, soustrait à l'action du métabolite A :

$$A + R \longrightarrow AR \quad : \text{réaction normale}$$
$$B + R \longrightarrow BR \quad : \text{réaction anormale}$$
$$A + R + B \longrightarrow Ar_1 + Br_2 \quad : \text{avec } r_1 + r_2 = R$$

Si [B] est grand, $Br_2 \gg Ar_1$ c'est à dire $r_2 \gg r_1$ $(r_2 \simeq R)$
Si [A] est grand, $Ar_1 \gg Br_2$ $r_1 \gg r_2$ $(r_1 \simeq R)$

Ce complexe est fonction de la quantité d'antimétabolite présent. Si on supprime l'antimétabolite ou si on ajoute un large excès de métabolite, la réaction physiologique normale réapparait.

b) L'antagonisme par neutralisation. L'antagoniste se fixe de façon privilégiée sur le récepteur qui est ainsi bloqué; le phénomène est donc irréversible.

2 - ANALOGIE STRUCTURALE ET ANTAGONISME -

2-1 La loi de ressemblance -

Après les travaux de Fisher (1884) sur les eucaïnes A et B et la cocaïne, biologistes et pharmacodynamiciens ont pensé à rapprocher la structure chimique d'un composé et ses propriétés physiologiques; par comparaison de composés d'une même série, ils ont dégagé une parenté indiscutable entre activité pharmacodynamique et ressemblance chimique.

Une notion plus générale de l'analogie structurale est née des travaux de Woods (1940) sur le couple d'antagonistes acide para-amino-benzoique et para-amino-phényl sulfamide. Elle a été formulée par Fildes (1940) en ces termes :

"L'activité des substances antibactériennes est dûe à leur interférence avec un métabolite essentiel (c'est à dire une substance qui joue un rôle essentiel dans la chaine des réactions nécessaires pour la croissance des bactéries).
L'interférence peut être dûe :

- à l'oxydation d'une substance qui doit être réduite,
- à une combinaison moléculaire formant un produit inactif,
- à la compétition pour un enzyme associé à un métabolite essentiel.

.... Les inhibiteurs du troisième groupe doivent posséder une structure suffisamment proche de celle du métabolite essentiel pour qu'ils puissent s'unir au même enzyme mais suffisamment distincte pour qu'ils soient dépourvus d'activité métabolique....".

Beaucoup de corps qui manifestent une activité donnée, ou qui l'inhibent (antagonistes) ou qui l'activent sans être eux-mêmes actifs (synergistes) sont des analogues structuraux. La réciproque n'est pas vraie : un analogue structural est le plus souvent inactif.
Remarquons que parallèlement à l'antagonisme par analogie structurale, on a pu mettre en évidence un antagonisme de composés à structures entièrement différentes. Ceci n'est pas étonnant, si l'on se refère au processus réactionnel indiqué au début de ce chapitre : dans la longue chaine des réactions ces composés peuvent intervenir à des places différentes.

2-2 Facteurs structuraux de ressemblance -

Parmi les éléments de ressemblance les plus caractéristiques on retient surtout l'isostérie, les cycles potentiels, le doublement moléculaire, la ressemblance partielle.

a) Les éléments isostères sont des ions ou des molécules dont les couches périphériques d'électrons peuvent être considérées comme identiques : citons les halogènes; l'oxygène et le soufre; le benzène, le thiophène, le furane et le pyrrole.

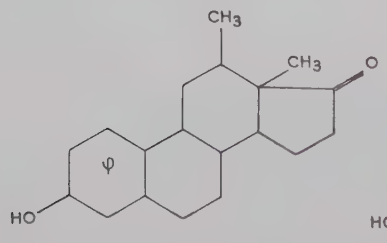
Cette définition a été étendue à des groupes dits groupes isostères; citons : OH, NH_2, CH_3. D'une façon générale, l'isostérie est régie par la loi de déplacement des hydrures; rappelons en la formulation par Grimm (1931) :

"Les atomes placés jusqu'à 4 positions avant un gaz noble forment des pseudo-atomes en fixant 1, 2, 3 ou 4 atomes d'hydrogène. Ces pseudo-atomes ressemblent aux atomes placés 1, 2, 3 ou 4 rangs plus à droite dans la classification périodique".

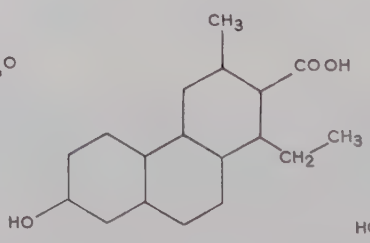
C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH		
		CH_2	NH_2	OH_2	
			CH_3	NH_3	
				CH_4	NH_4
Si	P	S	Cl	A	K
			SH	ClH	
				SH_2	
				PH_3	
				SiH_4	

C'est dire par exemple, que dans la quatrième colonne du tableau ci-contre, F, OH, NH_2, CH_3, Cl, SH, Br et I sont susceptibles de se remplacer pour donner des molécules structuralement analogues. Nous trouverons plus loin (4ème partie) discussion de cette loi, en comparant (chloro-2 hydroxy-3) (chloro-2 amino-3), (méthyl-2 hydroxy-3) naphtoquinone.

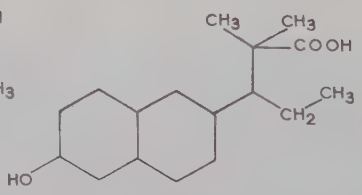
b) Dans certains cas, il est possible de provoquer des ruptures de cycles sans modifier la configuration spatiale des molécules. On observe alors le plus souvent que cycle et cycle potentiel participent à des réactions très comparables : par exemple acide bis-déhydrodoisynolique (2) et acide allénoique (3) ont les propriétés oestrogènes de la folliculine (1).



1



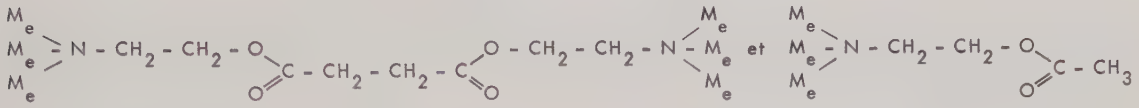
2



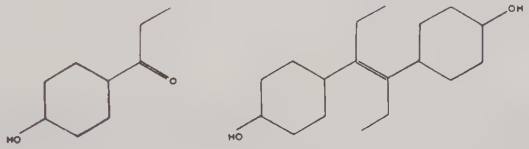
3

On a cru pouvoir déduire de ces observations que le facteur déterminant de l'activité n'est pas le mode de liaisons intramoléculaires mais la position spatiale des atomes. Ceci d'autant plus que les substances ainsi créées, formant des édifices moins rigides, donc plus facilement adaptables à la topologie des récepteurs biologiques, sont en général plus actives. C'est la théorie des "cycles potentiels".

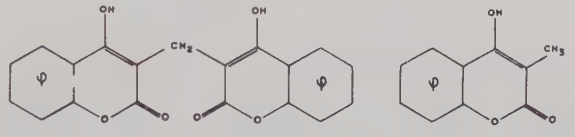
c) Il est possible d'inverser l'action d'un composé par doublement moléculaire, citons leptocurare et acétylcholine :



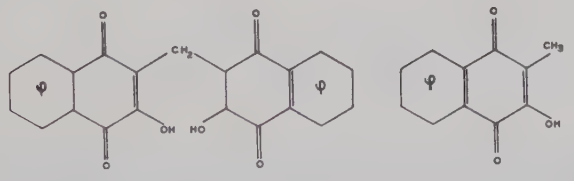
Citons encore frénantol et stilboestrol :



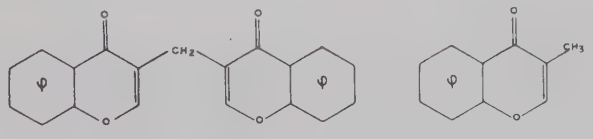
Dans la série des vitamines K, Meunier et Mentzer ont pu synthétiser à l'image du couple (dicoumarol, méthyl-hydroxy-coumarine) (1942) :



le diphtiocol à partir du phtiocol (1943) :



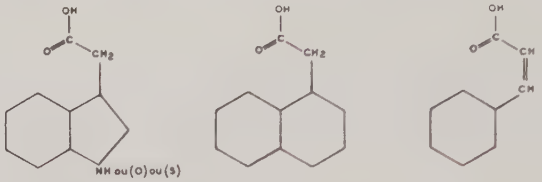
la dichromone à partir de la méthyl-chromone :



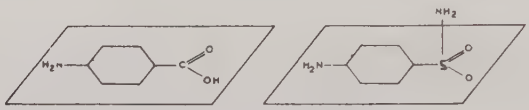
A vrai dire, cette notion de doublement moléculaire est très large et nous verrons plus loin que la présence de deux groupements vraiment symétriques n'est pas indispensable.

d) Analogie, antagonisme ou synergie peuvent être rapportés à une ressemblance partielle des édifices chimiques. C'est ainsi que Erlenmayer (1948) distingue :

- ressemblance limitée à un groupement fonctionnel. C'est celle des composés suivants à fonction hétéro auxine :

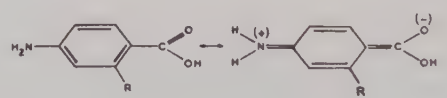


- ressemblance dans deux dimensions. C'est celle du couple acide para-aminobenzoique sulfanilamide :



- ressemblance des "structures fines de certains profils". C'est le cas du nitrobenzène et de la pyridine où les substituants NO_2 et N ont une action comparable sur le reste de la molécule :

Par contre, ce n'est pas le cas des composés suivants où la mésomérie peut être perturbée si le groupement R crée un empêchement stérique :



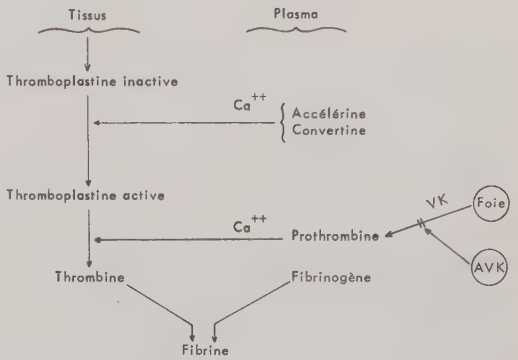
3 - MECANISME DE LA COAGULATION SANGUINE, ROLE DE LA VITAMINE K -

Les anticoagulants (substances qui prolongent le temps de coagulation sanguine) peuvent agir :

- soit directement par inhibition d'un facteur nécessaire à la coagulation ou stimulation d'un facteur normal anticoagulant,
- soit indirectement par leurs effets sur la formation de ces facteurs.

Au premier processus on rattache l'action de l'héparine et des héparinoides de synthèse, au second l'action des antivitamines K. C'est ce dernier mode d'action qui nous intéresse plus particulièrement ici.

La vitamine K interviendrait en effet dans la synthèse hépatique de la prothrombine qui est, comme le montre le schéma simplifié ci-dessous, un des facteurs essentiels de la coagulation sanguine. Les antivitamines K entraveraient par un mécanisme compétitif la synthèse de la prothrombine.



4.- VITAMINE K ET ANTIVITAMINE K -

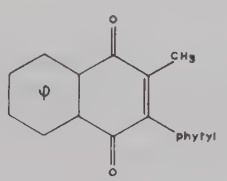
4-1 Vitamine K -

Nous distinguons (Cheymol 1963) une origine endogène et une origine exogène pour la vitamine naturelle.

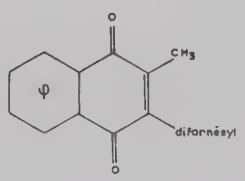
a) Elle est synthétisée par de nombreux micro-organismes comme les bactéries intestinales, particulièrement le colibacille : c'est la source première de la vitamine K chez l'homme. Celle-ci, formée régulièrement, est régulièrement résorbée par la paroi intestinale sans possibilité de stockage.

Certaines substances antibactériennes détruisent cette flore intestinale ou bloquent un système biochimique de la synthèse de la vitamine par les bactéries : c'est le cas de l'acide dihydroxy-stéarique ou encore de la sulfoquinoxaline Ces substances anticoagulantes à action hypoprothrombinémiante ne sont pas des antivitamines K.

b) La vitamine K existe naturellement dans les règnes végétal et animal: isolée des feuilles de luzerne elle porte le nom de vitamine K_1, isolée de la farine de poisson, elle porte le nom de vitamine K_2.



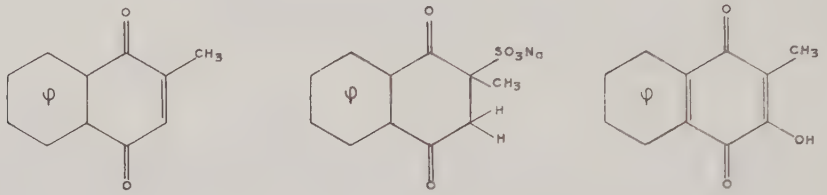
phylloquinone (K1)



farnoquinone (K2)

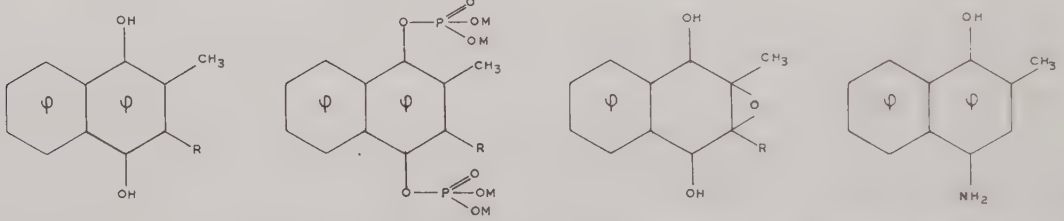
Il faut ajouter des produits de synthèse à fonction naphtoquinonique dont l'action peut être comparable à celle des composés naturels :

- la ménadione (vitamine K_4) et le produit d'addition qu'elle forme avec le sulfite acide de sodium :



- le phtiocol présent aussi dans les cultures du bacille tuberculeux.

Les hydroquinones correspondantes aux vitamines K_1, K_2, K_4, leurs esters, leurs oxydes, les amino-naphtols sont aussi des vitamines actives :



Toute substitution d'un hydrogène du cycle benzénique ou du radical méthyl entraine généralement la perte totale ou partielle d'activité.
La longueur de la chaine aliphatique des vitamines naturelles n'est pas essentielle à la fonction vitaminique puisqu'elle peut être remplacée par un atome d'hydrogène sans qu'il y ait cessation d'activité.

4-2 Antivitamine K -

On désigne sous le nom d'antivitamines K des antagonistes compétitifs de la vitamine K : l'antivitamine entre en compétition avec la vitamine pour l'apoenzyme avec lequel se combine normalement la vitamine K pour la formation de prothrombine (Quick et Collentine, 1951). Leurs effets sont contrebalancés par un excès de vitamine K.

Historiquement, le dicoumarol, première antivitamine K naturelle a été mis en évidence au cours d'une maladie du bétail désignée sous le nom de "maladie du mélilot gâté". On a démontré que la coumarine présente dans le mélilot sec, se transformait au cours de la fermentation en dicoumarol.

Les lois de ressemblance ont permis à Meunier, Mentzer et leurs collaborateurs de mettre en évidence des antivitamines artificielles à partir des vitamines connues :

a) Par remplacement isostérique

Ménadione ⟶ (chloro-2 naphtoquinone (Meunier, 1945)
(bromo-2 naphtoquinone
(métoxy-2 naphtoquinone (Molho, 1948)

Phtiocol ⟶ chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone (Meunier, 1943)

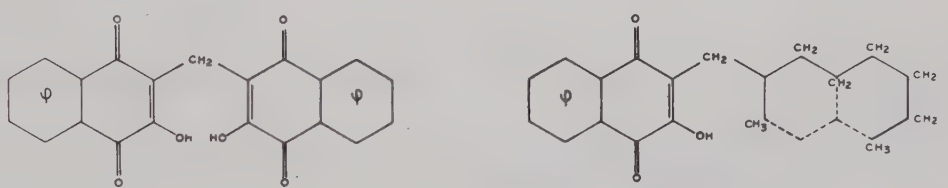
b) Par doublement moléculaire

Phtiocol ⟶ diphtiocol (Meunier 1943)

Méthyl-hydroxy-coumarine ⟶ (dicoumarol (Meunier 1942)
(dithiocoumarol

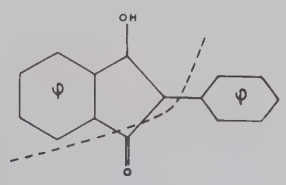
c) Par ruptures de cycles

C'est une extension de la notion de doublement moléculaire en vue de créer des molécules asymétriques : l'activité n'est pas supprimée si l'une des deux parties de la molécule n'est pas modifiée. Elle est maximum si les deux parties sont identiques.



d) Par ressemblance partielle

D. Molho, Mentzer et Meunier (1947), partant de l'idée originale que l'antagonisme pouvait être rattaché à une zone moléculaire commune à toutes les antivitamines K, ont synthétisé la phényl-indane-dione : cet anticoagulant particulièrement actif s'est substitué en chimiothérapie au dicoumarol.



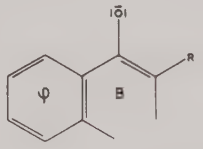
4-3 Structures et mécanismes d'action -

Alors que les études cristallographiques sont encore embryonnaires, les études purement chimiques et biologiques de ces composés ont été développées il y a une vingtaine d'années. Il va sans dire, que nombre d'hypothèses ont été émises tant sur le mécanisme d'action au niveau des récepteurs biologiques que sur les structures; il est cependant significatif que très peu d'éléments nouveaux aient été apportés par la suite pour confirmer ces hypothèses.

Nous ne saurions mieux faire que de citer quelques phrases de M. Mentzer au Colloque de Lyon (1948) sur les relations vitamines-antivitamines.

Sur les structures :

" Le squelette fondamental des vitamines K et de leurs antagonistes peut être schématisé de la façon suivante :



Pour que des composés puissent manifester des propriétés vitaminiques K, il faut que R soit un radical méthyl. Si R est un atome de chlore ou d'hydrogène.... la molécule peut être une antivitamine K.

.... Un trait commun à toutes les molécules actives est la présence au sommet du noyau B d'un atome polaire d'oxygène. Cet atome peut appartenir à un groupe énolique ou cétonique, peu importe pourvu que la tautomérie céto-énolique puisse se manifester ".

Sur le mécanisme d'action

".... Si nous admettons que les liaisons chimiques conditionnant les phénomènes biologiques sont très souvent dûes à des associations de dipoles etc... il faut que les molécules qui doivent réagir puissent s'appliquer très intimement les unes contre les autres, c'est à dire que les formes soient strictement limitées.

.... Ces molécules sont des dipoles grâce à l'atome d'oxygène qui doit avoir deux électrons disponibles. Il est donc probable que ces composés agissent en groupant autour d'eux d'autres dipoles, responsables de la synthèse de prothrombine. La force de liaison entre deux dipoles est fonction de R".

5.- CONFIGURATION SPATIALE ET ANALOGIE STRUCTURALE -

5-1 L'extension du concept -

Biologistes et pharmacodynamiciens s'accordent pour déclarer que le principe de Fildes qui a substitué à l'empirisme une recherche rationnelle n'a pas comblé les espoirs qu'il avait fait naitre. Certes, il a permis la synthèse et la mise en service de nouveaux médicaments, mais comme pouvait le déclarer Rydon (1948) :

" Il faut malheureusement reconnaitre que la plupart de ces produits (inhibiteurs éventuels synthétisés à l'image de métabolites essentiels) se sont avérés pratiquement très peu actifs comme agents thérapeutiques. Il faut peut-être trouver une raison possible à cet échec dans le fait que les analogies entre métabolites et inhibiteurs ont été purement recherchées d'après l'aspect des formules...". Cette constatation de Rydon est en fait la justification de ce travail.

Nous pensons que l'analogie structurale telle que nous l'avons décrite, est à l'origine de créations suffisantes pour être considérée comme une véritable méthode de recherche. Les raisons des succès et aussi des échecs ne sont peut-être pas sans relation avec une expression trop "élémentaire" d'un concept qui n'a pu s'appuyer que sur des techniques chimiques ou physicochimiques : la représentation bidimensionnelle des molécules n'a pas de réalité physique; deux molécules de formules développées comparables peuvent avoir une configuration spatiale tout à fait différente.
Les facteurs structuraux de ressemblance que nous avons notés ne sont que des indications d'analogie; l'analogie structurale doit se définir à trois dimensions, dans et autour de la molécule.

5-2 Les deux directions de la recherche -

L'emploi des techniques de diffraction de la matière par rayons X peut être de grande utilité pour tenter de résoudre le problème posé :

1.- Connaitre la configuration du métabolite et de son inhibiteur.

Les rayons X fournissent la configuration de la molécule cristalline. Il nous faut alors justifier que celle-ci est très proche de celle de la molécule libre ou dissoute.

2.- Connaitre les liaisons de faible énergie grâce auxquelles il se combine à l'enzyme.

Ceci se fera indirectement après réponse aux deux questions fondamentales suivantes :

- Les rayons X permettent-ils de mettre en évidence dans le cristal des liaisons de faible énergie ou celles-ci s'effacent-elles devant la nécessité de l'assemblage compact ?

Cette dernière position ne nous parait pas défendable et nous nous en expliquerons en 4ème partie.

Nous pensons que, en dépit de la condition de "close-packing", l'analyse de la structure met en évidence des axes de liaisons orientées entre molécules. Mais la preuve de l'existence d'une liaison dirigée, fixée sur un atome d'une molécule, ne sera apportée que si nous pouvons l'observer dans d'autres structures présentant le même noyau.

- Les liaisons dirigées de la molécule cristalline sont-elles celles des molécules dissoute ou activée ?

Aucune réponse ne peut être donnée actuellement à cette question. Mais nous pensons qu'elle pourrait l'être par les pharmacodynamiciens dans la mesure où le modèle moléculaire avec liaisons dirigées que nous proposons leurs suggérera une théorie satisfaisante.

DEUXIEME PARTIE

DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES

I.- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les données expérimentales ont été collectées au moyen d'une chambre de Bragg de rayon $\frac{240}{2\pi}$ mm et de rétigraphes de De Jong dont le rayon est de 40 mm ($\lambda_{CuK\alpha}$).

Les paramètres de maille ont été obtenus sur diagrammes de cristal tournant par mesure des interstrates et par indexation des taches du plan équatorial. Cette indexation n'a pu être faite avec certitude que pour un nombre limité de taches, de sorte que la précision sur les paramètres ne descend pas au dessous de 0,02 Å.

L'analyse quantitative des spectres a été faite sur rétigrammes. Les taches de diffraction homogènes (dispositif intégrant) et de forme sensiblement identique ont pu être comparées avec précision. Le noircissement a été évalué par comparaison avec une échelle étalon; les intensités varient en progression géométrique de raison 1,2; pour rendre minimums les erreurs de mesure chaque plan réciproque a été photographié plusieurs fois en utilisant des temps de pose variables. Le rétigraphe de De Jong ne permet d'obtenir qu'un nombre limité de taches, au plus les 2/3 du nombre possible dans la sphère de résolution (le nombre d'informations recueillies est précisé pour chaque structure en troisième partie). Pour les études développées ici, ce n'est pas un inconvénient majeur, les intensités devenant très faibles si l'on s'éloigne du centre de réseau.

Systèmes cristallins et groupes de recouvrement ont été reconnus sur rétigrammes à partir des extinctions systématiques. Dans certains cas la difficulté est née de l'absence des taches de diffraction correspondant à la direction d'allongement (axes 2 ou 2_1); l'ambiguité a été levée le plus souvent par des considérations stériques, quelquefois par tests de pyroélectricité.

Les intensités ont été déduites du degré de noircissement d :

$$I = r^d \quad (r = \text{raison de l'échelle étalon})$$

Les carrés des facteurs de structure ont été obtenus en corrigeant les intensités des facteurs habituels de Lorentz et de polarisation (Gay 1954).

Les facteurs de diffusion atomique ont été obtenus à partir d'un polynome du 9ème degré dont les coefficients sont donnés par Brusentsev (1963) (*) .

Les calculs des séries de Fourier bidimensionnelles (projections et sections de la fonction de Patterson, projections de densité, fonctions-différence) ont été effectués sur photosommateur optique de Von Eller (1955).

Les calculs des facteurs de structure ont été effectués sur ordinateur IBM 1620.

2.- DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES -

Nous ne développerons pas les recherches particulières à chaque structure, celles-ci ayant fait l'objet de publications antérieures. Nous nous bornerons à donner quelques indications sur des méthodes particulières dont nous nous sommes servies occasionnellement et qui sont assez peu connues.

Toutes les structures décrites en troisième partie ont été déterminées par exploration totale ou partielle de l'espace de Patterson. Compte tenu de la capacité de l'ordinateur IBM 1620 dont nous disposions nous n'avons pu effectuer aucun calcul de densités de Patterson ou de Fourier-Bragg dans l'espace et les séries de Fourier bidimensionnelles ont été obtenues par voie optique (photosommateur).
Au préalable, nous avons introduit des fonctions de modification pour utiliser au mieux les données de l'expérience.

2-1 Synthèses de Patterson modifiées -

2-1-1 Ponctualisation de la fonction de Patterson

Pour passer de la fonction de Patterson : $P(U) = \sum_H F^2_{(H)} \cos 2\pi HU$

relative à la fonction de densité électronique : $\rho(x) = \sum_H F_{(H)} \cos 2\pi Hx$

(*) Le calcul des valeurs de f_i sur ordinateur est plus précis que celui qui résulte de l'interpolation des valeurs inscrites sur des tables.

à la distribution de masses correspondantes : $\pi(U_{ij}) = \sum_H |\hat{F}_{(H)}|^2 \cos 2\pi HU$

relative à la distribution atomique : $\delta_{(j)} = \sum_H \hat{F}_{(H)} \cos 2\pi Hx$

il est mathématiquement nécessaire de faire une hypothèse : tous les atomes qui constituent la structure sont "semblables" de forme et ne diffèrent que par leur masse électronique.

$$f^2_{i(H)} = \overline{f^2}_{(H)} \cdot Z^2_i \quad \text{entraine} : f_{i(H)} = \sqrt{\overline{f^2}_{(H)}} \cdot Z_i$$

L'expression des facteurs de structure devient :

$$F_{(H)} = \sum_i \sqrt{\overline{f^2}_{(H)}} \cdot Z_i \cos 2\pi Hx_i$$

On peut définir alors :

$$\hat{F}_{(H)} = \frac{F_{(H)}}{\sqrt{\overline{f^2}_{(H)}}} = \sum_i Z_i \cos 2\pi Hx_i$$

Pour passer de la fonction de densité à la distribution atomique δ_i, c'est à dire effectuer la ponctualisation de la fonction ρ, il faut donc diviser les facteurs de structure de la série $F_{(H)}$ par le facteur de forme atomique $\sqrt{\overline{f^2}_{(H)}}$.

De même pour passer de la fonction de Patterson P à la distribution π il faut diviser les carrés des facteurs de structure de la série $F^2_{(H)}$ par le facteur de forme "pseudo-atomique" $\overline{f^2}_{(H)}$.

Par suite

de la limitation de spectre,
des erreurs expérimentales sur les termes $|F_H|^2$,
de l'approximation adoptée (similitude des atomes),

la ponctualisation précédemment définie n'est pas satisfaisante.

Aussi à la modification par $\frac{1}{\overline{f^2}_{(H)}}$ a-t-on substitué des fonctions plus divergentes ayant la forme très générale :

$$M = b^q . e^{Nb^\gamma \frac{\sum_i Z^2_i}{\sum_i f^2_i}}$$

où b caractérise une réflexion de l'espace réciproque ($b = \frac{\sin\theta}{\lambda}$)
γ et N sont des constantes positives,
q est un entier positif.

(*) La modification a été programmée en langage SPS pour ordinateur IBM 1620 (Gaultier, Goursolle et Hauw 1966).

2-1-2 Les fonctions divergentes -

Maslen et Abrahamson (1963) suggèrent une modification des coefficients telle que la valeur moyenne croisse régulièrement avec l'angle de Bragg. Ceci peut se faire par l'emploi des fonctions :

$$M = b^q \quad (N = 0)$$
$$M = e^{Nb} \quad (q = 0)$$

Il faut remarquer que la synthèse normale de Patterson donne des pics semblables à ceux qui seraient obtenus avec la série infinie correspondante; par contre la ponctualisation accroit la différence entre la série limitée modifiée et la série infinie correspondante et, par suite, les défauts de la limitation de spectre.

La meilleure utilisation de ces fonctions est obtenue à trois dimensions; en effet, si la résolution est meilleure à deux ou une dimension, les effets de limitation de spectre sont beaucoup plus importants, comme le montrent les schémas ci-dessous :

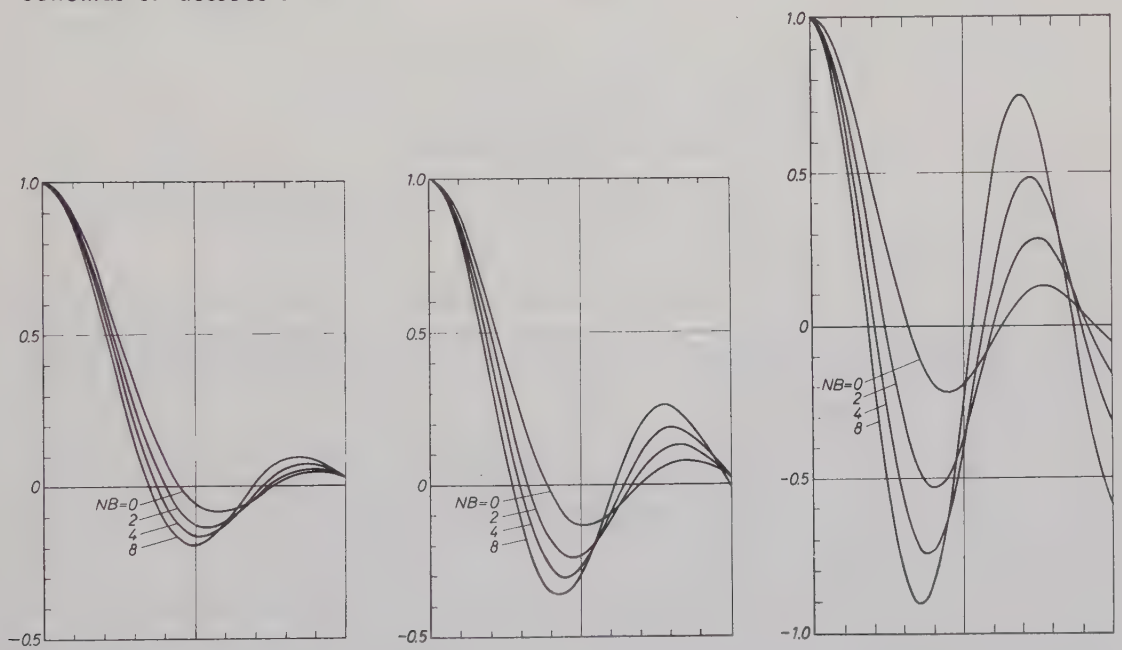


Figure 1 : Formes des maximums : 3, 2, 1 dimensions.

Le choix des paramètres de la fonction divergente est particulier à chaque cas de structure. Nous donnons ici en exemple 2 cas typiques.

La ponctualisation avantage les pseudo-atomes lourds (comme Br ✶ Br) plus que les pseudo-atomes légers (C ✶ C). On mettra en évidence les pseudo-atomes les plus lourds en comparant la synthèse de Patterson non modifiée avec des synthèses de plus en plus ponctualisées par des fonctions de modification de plus en plus divergentes.

Les pseudo-atomes mi-lourds (Br ✶ C) sont mis en évidence par des ponctualisations plus modérées car ils peuvent être masqués par des effets de limitation de spectre autour de pseudo-atomes (Br ✶ Br) voisins. La perturbation apportée par le voisinage d'un pseudo-atome (Cl ✶ Cl) sur un pseudo-atome (Cl ✶ C) est beaucoup moins importante.

Les pseudo-atomes mi-lourds situés dans le voisinage immédiat du pic central de l'espace de Patterson (par exemple les pseudo-atomes (nC ✶ C) correspondant à n distances C-C courtes équipollentes d'une molécule polycyclique) n'apparaissent pas toujours distinctement. On les fera apparaitre en adoptant une fonction de modification divergente, telle que la première frange delimitation de spectre, autour du maximum central de Patterson, soit un cercle de rayon égal à 1,23 fois la distance de ce pseudo-atome à l'origine.

2-1-3 Autres fonctions de modification -

Nous avons fait l'essai d'autres facteurs de forme, en vue d'une recherche de ponctualisation encore meilleure.

Les plus connues sont les fonctions "bosse" de Waser et Shomaker (1953), nulles à l'origine de l'espace réciproque et maximales pour une valeur b inférieure à la valeur limite B (rayon de la sphère contenant toutes les taches observées) :

$$M = \frac{\sum Z_i^2}{\sum f_i^2} b^q . e^{-Nb^\gamma} \qquad \begin{matrix} b \leqslant 4 \\ \gamma \simeq 2 \end{matrix}$$

Ces fonctions sont convergentes : elles tendent à réduire les effets de limitation de spectre et les défauts liés aux erreurs de mesure sur les taches très intenses, groupées au centre, ou sur les taches très faibles, groupées à la périphérie.

L'expérience montre qu'elles sont moins favorables que les fonctions divergentes à l'exploration de l'espace de Patterson.

Ci-dessous nous schématisons l'allure générale des fonctions de modification :

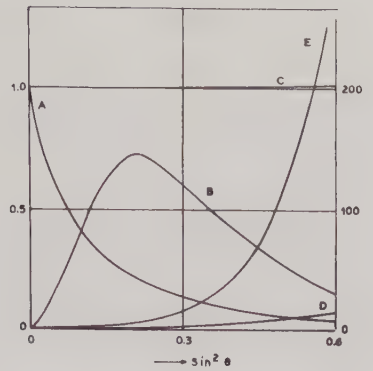


Figure 2 : Fonctions de modification (*) .

2-2 Les fonctions P_0

En l'absence de synthèses tridimensionnelles de Patterson nous avons exploré indirectement cet espace par l'intermédiaire de :

- projections (principales et généralisées)
- sections (au niveau 0 et 0,50)
- fonctions P_0

Les composés étudiés sont favorables à l'utilisation de ces techniques :

- la maille cristalline comporte toujours (sauf pour la naphtoquinone) un paramètre de faible valeur (voisin de 4 Å) : cela suggère que la projection de la structure dans cette direction ne comporte pas de superposition de deux molécules .
- Les molécules étudiées sont planes et se présentent favorablement sur les projections correspondant à cette direction.

(*) D'après Abrahamson et Maslen (1963).

Si dans une série $f_{(xyz)} = \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} \cos 2\pi(hx+ky+lz)$ nous éliminons tous les termes h impairs, la fonction voit sa période réduite de moitié dans la direction a :

la structure obtenue $f_{(E,h)}$ est formée de la superposition à la structure vraie d'une structure identique décalée de la demi-période a/2.

Si nous éliminons tous les termes h pairs, la structure $f_{(0,h)}$ est formée de la superposition à la structure vraie de la structure inverse (*) décalée de a/2.

Plus généralement à l'élimination des termes h, k, ou h+k correspondent des translations normales ou antisymétriques $\frac{a}{2}$, $\frac{b}{2}$, $\frac{a+b}{2}$.

Dans le cas d'une structure dont la projection a la symétrie $P_{gg'}$

$f_{E(h+k)}$ a la symétrie Cmm

$f_{0(h+k)}$ a la symétrie $P'_{cgg'}$, c'est à dire celle d'un des 46 groupes plans noir et blanc (Cochran 1952).

Les fonctions correspondantes calculées à l'aide des coefficients $|F_{hkl}|^2$ pairs et impairs sont formées de pseudo-atomes positifs pour $P_{E(h+k)}$, de pseudo-atomes positifs et négatifs pour $P_{0(h+k)}$ comme le montre la figure ci-dessous. (**).

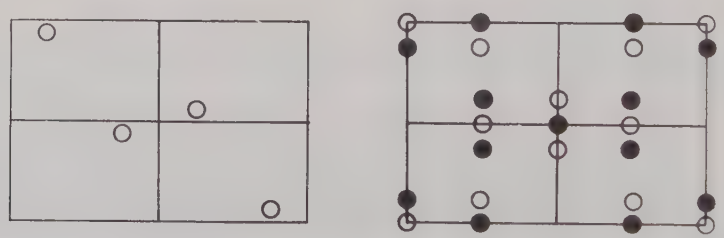


Figure 3 : ρ (h, k) P_o (h+k)

(*) "Un opérateur J de symétrie lie un point r d'une fonction périodique f(r) à un point r'=r.J tel que f(r) = f(r.J).

Un opérateur J^- de symétrie inverse est défini par les relations $r' = r.J^-$, $f(r) = -f(r.J^-)$".

(**) D'après Sakurai (1958).

Bien que P_0 présente des pseudo-atomes beaucoup plus nombreux que la fonction de Patterson habituelle, le caractère antisymétrique de la translation peut fournir d'utiles renseignements sur la structure.

Citons par exemple le cas d'atomes lourds en position particulière (1/2, 1/2) ou situés sur les axes a et b : la fonction $P_{0(h+k)}$ contient seulement les vecteurs entre atomes légers, représentés par des pics positifs et négatifs localisés sur un rectangle.

2-3 La méthode de Giglio-Liquori-Ripamonti (1958) -

Ce procédé de localisation de centres moléculaires, particulièrement efficace, est d'application immédiate au photosommateur optique.

Nous l'avons utilisé au cours de la détermination de la structure du phtiocol. L'interprétation de la fonction de Patterson par les méthodes classiques nous avait conduit à formuler une hypothèse de structure possible, mais nous n'avons pu conduire l'affinement en deça de la valeur R = 0,25.

Il nous a paru que la position de la molécule pouvait être inexacte, alors que sa forme et son orientation étaient connues :

Appelons $U_{h0l} = \sum_n f_n \cos 2\pi(hx_n + lz_n)$ la transformée de Fourier de la molécule supposée centrée et ramenée à l'origine. Dans la symétrie P2 de la projection, chaque facteur de structure s'écrit :

$$F_{h0l} = 2U_{h0l} \cos 2\pi(hX + lZ)$$

x_n et z_n sont les coordonnées des atomes par rapport au centre de symétrie de la molécule réduite,

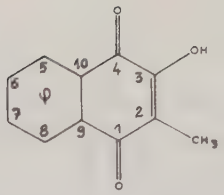
X et Z sont les coordonnées de ce centre.

On peut écrire pour chaque réflexion :

$$\left|\frac{F_{h0l}}{U_{h0l}}\right|^2 = \cos^2 2\pi(hX + lZ) = \frac{1}{2}\left[1 + \cos 2\pi(h2X + l2Z)\right]$$

la série $\sum_h \sum_l \left|\frac{F_{h0l}}{U_{h0l}}\right|^2 \cos 2\pi(hx + lz) = \frac{1}{2} \sum_h \sum_l \left[1 + \cos 2\pi(h2X + l2Z)\right] \cos 2\pi(hx + lz)$

présente un maximum de coordonnées 2X, 2Z, qui permet de définir la position du centre moléculaire.

Dans le cas du phtiocol 

la molécule n'est pas centrée; nous avons considéré que la contribution des carbones C(6) et C(7) était négligeable devant celle des 12 restants, et raisonné comme si U_{h0l} n'avait aucune composante complexe.

Nous avons adopté pour éléments de la série les termes $\left|\frac{F_{h0l}}{U_{h0l}}\right|$ et donné à x_n et z_n les valeurs correspondant à l'orientation de la molécule dans l'analyse précédente. Cela nous a permis de montrer que le pic (X, Z) était presque confondu avec le pic mi-lourd correspondant à la translation : atomes du cycle quinonique-atomes du cycle benzénique. L'affinement de la structure en prenant la position (X, Z) pour centre du cycle quinonique a pu être alors conduit à son terme.

2-4 La méthode de Morlay-Taylor (1959) (*)

Cette méthode de localisation des centres moléculaires par étude de l'espace réciproque est complémentaire de la précédente, mais d'un emploi général.

Si la forme d'une molécule est connue, on peut établir la variation de la contribution G d'une molécule et de ses homologues à une réflexion F_o en fonction de sa position dans la maille. Pour le groupe plan Pgg on écrira par exemple :

$$G(h,k) = 4 \sum_n f_n \cos 2\pi h(x_n + X) \cos 2\pi k(y_n + Y) \text{ si } (h+k) \text{ pair}$$

$$G(h,k) = -4 \sum_n f_n \sin 2\pi h(x_n + X) \sin 2\pi k(y_n + Y) \text{ si } (h+k) \text{ impair}$$

x_n et y_n sont les coordonnées de l'atome d'une molécule par rapport à une origine arbitraire,

X et Y sont les coordonnées de cette origine par rapport à l'origine de la maille.

On calcule pour différentes réflexions $\left||G_{hk}| - |F_{hk}|\right|$ puis les sommes $\Sigma\left||G_{hk}| - |F_{hk}|\right|$ auxquelles on fait correspondre une carte de contour : le minimum de cette fonction indique la position du centre O' de la molécule qui satisfait au mieux les amplitudes observées.

(*) La méthode a été programmée en langage FORTRAN pour ordinateur I.B.M. 1620 (Gaultier et Hauw 1964).

On convient d'utiliser :

- soit des réflexions F_{hk} très faibles (pour rendre minimums les erreurs de facteurs d'échelle et de température) qui se placent sur une partie intense de la transformée de Fourier d'une molécule simple(puisque la forme n'est pas connue avec précision).

- soit des réflexions F_{hk} intenses et d'angles de Bragg faibles, peu sensibles à des petites erreurs sur les coordonnées.

2-5 Affinement -

Les structures ont été affinées par la méthode classique des moindres carrés.

Rappelons que si la différence $\Delta F = Fo-Fc$ peut être considérée comme une erreur obéissant à la loi de Gauss (*) c'est à dire si les erreurs sur les paramètres atomiques sont distribuées au hasard, le système de paramètres réalisant le meilleur accord est celui qui rend minimum l'expression :

$$M = \sum_{H} w\,(Fo-Fc)^2$$

où H est le nombre de réflexions retenues et w le poids affecté à chacune d'elles.

Nous ne parlerons pas davantage de cette méthode classique et nous ne ferons mention que de certaines particularités de traitement.

2-5-1 Les programmes utilisés -

Les possibilités limitées de l'ordinateur IBM 1620 nous ont interdit l'emploi d'un programme général d'affinement; aussi avons-nous utilisé successivement trois programmes différents pour chaque groupe spatial :

- affinement des paramètres de position (coefficient d'agitation thermique moyen)
- affinement des paramètres de position et d'agitation thermique isotrope
- affinement des paramètres de position et d'agitation thermique anisotrope (* *).

(*) Ceci n'était pas le cas pour le premier essai de détermination de la structure du phtiocol, la molécule étant déplacée de plus de 3% de maille.

(* *) Existent uniquement en groupes centrés (Bouzon 1965).

Ces programmes sont écrits sur des formules simplifiées, les termes non diagonaux de la matrice de résolution du système d'équations normales étant exclus. Il en résulte une diminution de la convergence des facteurs calculés vers les facteurs observés, et une possibilité de variation anormale des paramètres, nécessitant un contrôle suivi.

2-5-2 Pondération -

Tous les affinements ont été conduits avec les valeurs pondérées $\sqrt{w}\,F(hkl)$ où le facteur de pondération adopté (Mills et Rollett 1961) est défini de la façon suivante :

pour les taches observées

$$\begin{cases} \sqrt{w} = 1 \quad \text{si} \quad |Fo| < F^* \\ \sqrt{w} = \dfrac{F^*}{|Fo|} \quad \text{si} \quad |Fo| > F^* \\ F^* = |Fo_{max}| \ /10 \end{cases}$$

pour les taches non mesurées

$$\begin{cases} \sqrt{w} = 0 \quad \text{si} \quad |Fc| < |Fo_{min}| \\ \sqrt{w} = 1 \quad \text{si} \quad |Fc| > |Fo_{min}| \end{cases}$$

2-5-3 Corrections de dispersion anormale des rayons X -

Le calcul classique des facteurs de diffusion atomique suppose que la fréquence ν de la radiation incidente est grande comparée à la fréquence d'absorption ν_k de l'atome diffusant.

Un tel procédé donne une bonne approximation pour la diffusion par les atomes légérs des radiations couramment utilisées dans l'analyse cristallographique. Par contre, il n'est pas justifié dans le cas des atomes de numéro atomique élevé : ces longueurs d'onde sont très voisines des discontinuités k d'absorption, il se produit un effet de résonance; les vibrations excitées dans l'atome par l'onde incidente étant modifiées il en sera de même pour la radiation diffusée : c'est l'effet de dispersion anormale, "f" facteur de diffusion atomique dépend alors de la fréquence (James 1948).

La théorie de Höhl prévoit que si f_o est le facteur de diffusion pour des ondes suffisamment courtes comparées aux longueurs d'onde définies par la limite d'absorption de l'élément diffusant, nous pourrons écrire avec une bonne approximation :

$$f = f_o + (\Delta f'_k + i\,\Delta f''_k)$$

$\Delta f'$ et $\Delta f''$ sont indépendants de θ car les "électrons solidement liés, responsables de ces effets sont concentrés dans un petit volume près des noyaux atomiques" (Dauben et Templeton 1955). Leurs valeurs ont été calculées récemment par Don Cromer (1965) pour tous les éléments de numéros atomiques compris entre 10 et 98 et publiées sous forme de table; on note :

pour le chlore $(CuK\alpha) = \Delta f' = 0,33 \qquad \Delta f'' = -0,72$

pour le brome $(CuK\alpha) = \Delta f' = -0,96 \qquad \Delta f'' = +1,46$

La correction de dispersion anormale peut s'introduire dans l'affinement par moindres carrés des structures cristallines .

Appelons (*)

$H_d + i\ K_d$	le facteur de structure géométrique de l'élément dispersif,
$f_d + \Delta f'_d + i\ \Delta f''_d$	le facteur de diffusion atomique,
$A_n + i\ B_n$	la contribution des autres éléments(non dispersifs).

Le facteur de structure, compte non tenu de l'effet de dispersion, s'écrit :

$$F = (A_n + f_d H_d) + i\ (B_n + f_d K_d) = A + i\ B$$

Le facteur de structure, compte tenu de l'effet de dispersion, s'écrit :

$$\underset{\pm}{F} = (A + \Delta f'_d H_d - \sigma \Delta f''_d K_d) + i\ (\sigma B + \sigma \Delta f'_d K_d + \Delta f''_d H_d) \quad (**)$$

Il existe deux manières de corriger la dispersion anormale :

1.- Méthode directe (Ibers et Hamilton 1964)

Cette méthode qui utilise directement l'équation générale parait être la plus séduisante car :

- toutes les observations peuvent être utilisées avec leur propre poids dans la méthode des moindres carrés,
- une partie des données peut être utilisée seulement, par exemple $\overline{|F_+|_o}$ pour un cristal non centrosymétrique.

(*) Ces notations sont empruntées à Patterson.

(**) F_+ : facteur de structure de la réflexion hkl, $\sigma = 1$

F_- : facteur de structure de la réflexion $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$, $\sigma = -1$

Cependant nous ne l'avons pas retenue car l'affinement se ramène toujours à un affinement de groupe non centré et l'ordinateur IBM 1620 n'autorise pas l'utilisation d'un programme général d'affinement.

2.- Méthode indirecte (Patterson, 1963)

On modifie les valeurs des facteurs de structure observés .

On peut écrire :

$$|F_{\pm}|^2 = A^2 + B^2(\delta_1^2 + \delta_2^2)(A_d^2 + B_d^2) + 2\delta_1 (AA_d + BB_d) - 2\sigma\delta_2(AB_d - BA_d)$$

$$\delta_1 = \frac{\Delta f'_d}{f_d} \qquad \delta_2 = \frac{\Delta f''_d}{f_d}$$

$$\frac{1}{2}\left[|F_+|^2 + |F_-|^2\right] = A^2 + B^2 + 2\delta_1 (AA_d + BB_d) + (\delta_1^2 + \delta_2^2)(A_d^2 + B_d^2)$$

On définit alors une valeur expérimentale G_o telle que :

$$G_o^2 = \frac{1}{2}(|F_+|_o^2 + |F_-|_o^2) - 2\delta_1 (AA_d + BB_d) - (\delta_1^2 + \delta_2^2)(A_d^2 + B_d^2)$$

Si le cristal est centrosymétrique

$$G_o^2 = \frac{1}{2}(|F_+|_o^2 + |F_-|_o^2) - 2\delta_1 AA_d - (\delta_1^2 + \delta_2^2) A_d^2$$

L'équation générale peut être étendue à plusieurs éléments disperifs (Bijvoet 1962)

$$G_o^2 = A^2 + B^2 + 2\sum_r \delta_{1r}(A A_r + BB_r) - 2\sigma \sum_r \delta_{2r}(AB_r - BA_r)$$

$$+ \sum_r \sum_s (\delta_{1r}\delta_{1s} + \delta_{2r}\delta_{2s})(A_r A_s + B_r B_s)$$

$$- \sigma \sum_r \sum_s (\delta_{1r}\delta_{2s} - \delta_{1s}\delta_{2r})(A_r B_s - A_s B_r) \quad (*)$$

(*) La correction de dispersion (n atomes dispersifs) a été programmée en langage SPS pour ordinateur IBM 1620 (Gaultier, Goursolle et Hauw 1966).

Les termes G_o sont directement utilisés comme coefficients des séries de Fourier, ils doivent être recalculés à chaque cycle, en fonction des valeurs $|F_+|_o$ et $|F_-|_o$

Pour un groupe non centré l'angle de phase α est calculé comme s'il n'y avait pas de dispersion ($tg\ \alpha = A/B$).

Cette correction de dispersion, effectuée en fin d'affinement, a été appliquée à la bromo-naphtoquinone.

TROISIEME PARTIE

DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES

1 - MISE AU POINT ET COMMENTAIRES -

Les composés dont nous présentons ci-dessous les structures cristallines n'ont fait l'objet d'aucun travail cristallographique antérieur; seule publication : la maille cristalline de la naphtoquinone-1,4 (Caspari, 1932). Les déterminations ont été menées à bien par utilisation des techniques et des procédés de calcul qui ont été exposés dans notre 2ème partie. Les détails de la recherche ont fait l'objet de publications particulières et ne sont pas rapportés ici.

Les composés dont nous avons déterminé les structures en collaboration avec M.C. Hauw sont nombreux et divers. Ce sont :

- la naphtoquinone-1,4 et certains dérivés mono ou disubstitués en position 2 et 3 (à fonction OH ou NH_2).
- La naphtoquinone-1,4 et certains dérivés mono-substitués.
- L'hydroxy-coumarine et certains dérivés mono-substitués.

De cet ensemble nous n'avons retenu qu'un certain nombre de structures dont le choix peut paraître à première vue arbitraire :

Naphtoquinone-1,4; Bromo-2 naphtoquinone-1,4; Chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone-1,4; Méthyl-2 hydroxy-3 naphtoquinone-1,4 (ou Phtiocol); Naphtohydroquinone-1,4 et Méthyl-2 naphtohydroquinone-1,4.

Paramètres d'agitation thermique anisotrope -

	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{13}	β_{12}	β_{23}
	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$
C(1)	135	170	66	-39	-122	107
C(2)	157	128	80	-11	125	- 5
C(3)	166	152	78	-31	148	34
C(4)	131	175	70	- 2	201	72
C(5)	137	159	65	8	- 20	72
C(6)	201	200	66	11	- 7	115
C(7)	216	128	106	97	21	56
C(8)	146	163	69	23	188	72
C(9)	114	123	72	21	158	38
C(10)	118	140	52	11	191	49
O(1)	215	225	91	-76	- 66	109
O(4)	220	207	99	-42	168	49

Amplitude et Orientation des éllipsoides d'agitation -

		B	$q_{ix'}$	q_{iy}	q_{iz}			B	$q_{ix'}$	q_{iy}	q_{iz}
C(1)	1	7,3	0,494	-0,656	-0,569	C(7)	1	7,1	0,725	0,199	0,658
	2	1,7	0,339	0,748	-0,569		2	2,7	0,063	0,933	-0,352
	3	2,6	0,797	0,088	0,596		3	4,6	0,684	-0,299	-0,664
C(2)	1	5,7	0,734	0,487	-0,472	C(8)	1	6,6	0,657	0,705	0,264
	2	1,9	0,583	-0,808	0,074		2	1,2	0,638	-0,707	0,302
	3	4,1	0,346	0,331	0,877		3	3,7	0,396	-0,029	-0,917
C(3)	1	6,1	0,761	0,623	0,178	C(9)	1	5,2	0,673	0,681	0,284
	2	2,1	0,608	-0,782	0,133		2	0,9	0,684	-0,721	0,107
	3	4,1	0,262	0,008	-0,965		3	3,8	0,279	0,122	-0,952
C(4)	1	6,7	0,626	0,757	0,183	C(10)	1	5,9	0,682	0,720	0,121
	2	0,9	0,691	-0,648	0,317		2	0,6	0,683	-0,688	0,241
	3	4,1	0,358	-0,071	-0,930		3	2,9	0,256	-0,081	-0,963
C(5)	1	5,1	0,251	-0,724	-0,642	O(1)	1	8,9	0,571	-0,524	-0,631
	2	2,3	0,006	0,656	-0,743		2	2,9	0,395	-0,498	0,771
	3	3,5	0,966	0,187	0,174		3	4,7	0,717	0,692	0,077
C(6)	1	6,5	0,273	-0,759	-0,590	O(4)	1	8,0	0,790	0,510	-0,337
	2	1,9	0,070	-0,596	0,799		2	8,6	0,612	-0,666	0,425
	3	5,4	0,958	0,263	0,111		3	6,0	0,008	0,573	0,819

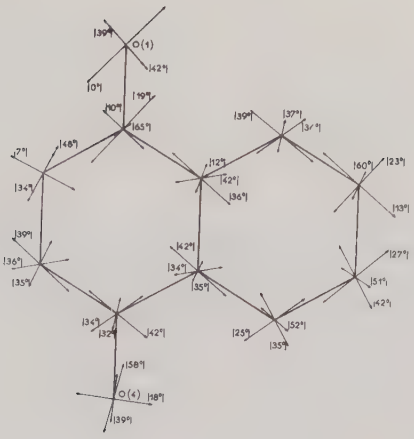


Figure 1.1 : Ellipsoides d'agitation thermique rapportés au plan moyen

B1, B2, B3 sont les modules des vecteurs directions principales de l'éllipsoide d'agitation. $q_{ix'}$, q_{iy}, q_{iz} sont les cosinus directeurs définis par rapport au référentiel orthonormé (a', b, c).

Les atomes d'hydrogène affectés d'un coefficient d'agitation thermique de 3 $Å^2$ ont été calculés dans leurs positions présumées, à 1 Å de l'atome de carbone sp^2.
Le coefficient de reliabilité final est 0,07.

2-1-4 Configuration moléculaire -

Distances et angles

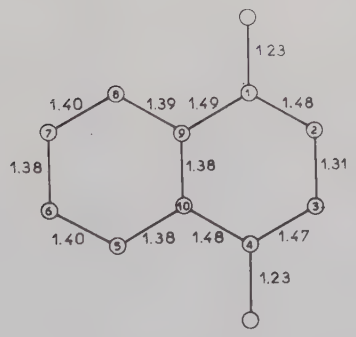


Figure 1.2 : Distances interatomiques (Å).

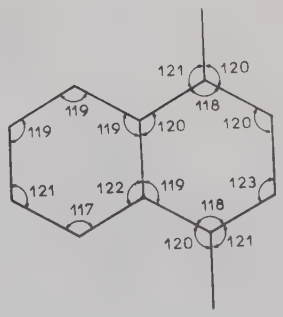


Figure 1.3 : angles de liaisons (°).

La molécule de naphtoquinone se caractérise par la parfaite régularité des liaisons : la liaison C(2)=C(3) est une double liaison bien localisée, les 4 liaisons contigües aux carbonyles sont proches de liaisons simples par suite de la faible délocalisation liée à la conjugaison; le cycle benzénique sonserve son caractère aromatique.

Plan moyen des atomes de carbone et écarts des atomes à ce plan (Å)

$$0,834x - 0,352y - 0,425z' - 1,709 = 0$$

C(1)	$-0,00_9$ Å	C(7)	$0,04_1$ Å
C(2)	$0,01_9$	C(8)	$-0,01_4$
C(3)	$0,01_1$	C(9)	$-0,03_0$
C(4)	$0,00_8$	C(10)	$-0,01_4$
C(5)	$-0,02_2$	O(1)	$-0,05_6$
C(6)	$0,00_9$	O(4)	$0,00_1$

Les atomes de carbone C(7) et d'oxygène O(1) se placent de part et d'autre du plan des cycles. Ces écarts vont dans le sens d'un rapprochement des atomes d'oxygène et groupements CH correspondants des molécules homologues I et IV.

2-1-5 Relations entre molécules -

Distances intermoléculaires les plus courtes

O(1,I).....	C(2,III+a) = 3,33 Å	O(4,I).....	C(5,II) = 3,86 Å
O(1,I).....	C(7,IV) = 3,34	O(4,I+b)....	C(1,IV-c) = 3,99
O(1,I).....	C(6,IV) = 3,43	C(4,I).....	C(5,II) = 3,48
O(1,I).....	C(6,II+a) = 3,55	C(10,I).....	C(10,II) = 3,51
O(1,I).....	C(7,II+a) = 3,68	C(2,I).....	C(5,IV-b) = 3,53
O(1,I).....	C(5,II+a) = 3,80	C(3,I).....	C(6,II) = 3,55
		C(8,I).....	C(9,II+a) = 3,55
O(4,I+b)....	C(6,III-c) = 3,37	C(4,I).....	C(10,II) = 3,57
O(4,I+b)....	C(5,III-c) = 3,40	C(3,I).....	C(5,II) = 3,59
O(4,I+b)....	C(2,IV-c) = 3,52	C(2,I).....	C(7,II+a) = 3,64
O(4,I).....	C(8,II) = 3,54	C(1,I).....	C(8,II+a) = 3,66
O(4,I).....	C(9,II) = 3,57	C(5,I).....	C(10,II) = 3,67
O(4,I).....	C(3,II-b) = 3,60	C(4,I).....	C(6,II) = 3,68
O(4,I).....	C(7,II) = 3,71	C(9,I).....	C(9,II+a) = 3,72
O(4,I).....	C(10,II) = 3,74	C(3,I).....	C(5,IV-b) = 3,92
O(4,I).....	C(6,II) = 3,86		

Projections de la structure

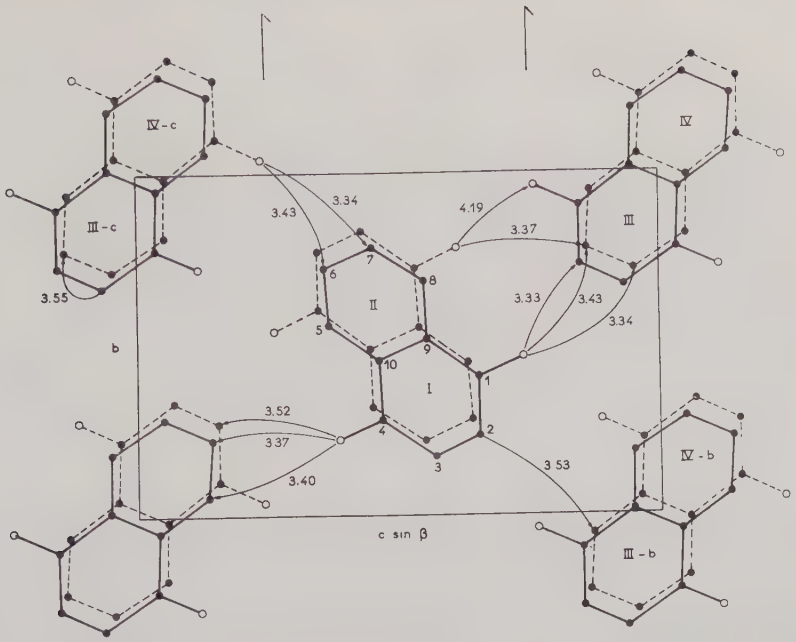


Figure 1.4 : Projection parallèlement à [100] .

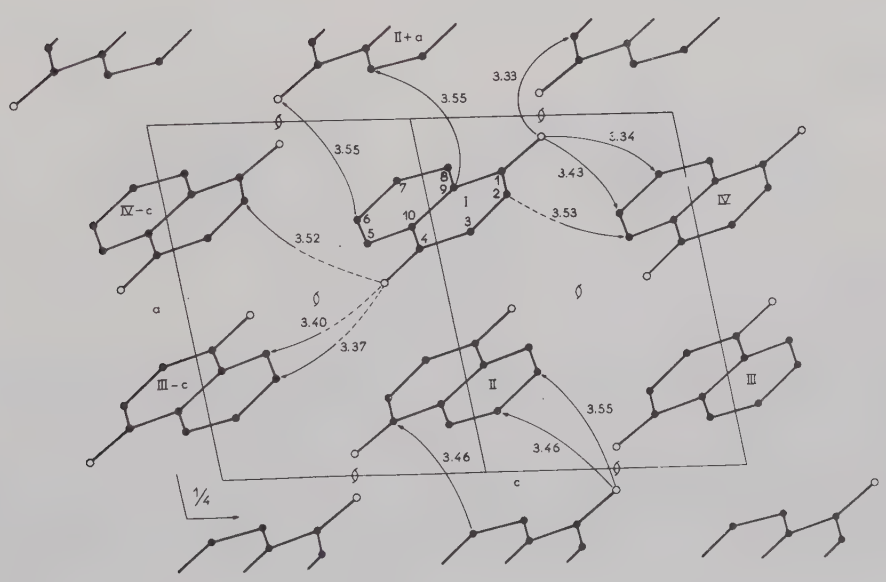


Figure 1.5 : Projection parallèlement à [010] .

——→ distance entre molécules de type (I)-(II)
- - - → distance entre molécules de type (I)-(II-b)

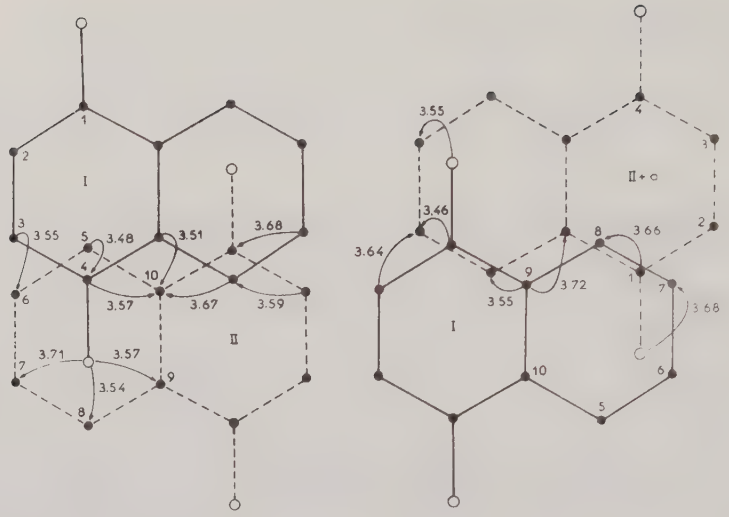


Figure 1.6 : Projection de 2 molécules centrosymétriques sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

Commentaires

Dans cette structure, aucune distance n'est inférieure à celle définissant un contact de Van der Waals.
La cohésion du cristal (point de fusion = 125°) est assurée probablement au niveau des distances intermoléculaires les plus courtes pour lesquelles nous retenons surtout (Figures 1.4 et 1.5) :

O(1)....C(2,III+a)	= 3,33 Å	O(4)....C(6,III-b-c)	= 3,37 Å
O(1)....C(7,IV)	= 3,34	O(4)....C(5,III-b-c)	= 3,40
O(1)....C(6,IV)	= 3,43	O(4)....C(2,IV-b-c)	= 3,52
		O(4)....C(3,II-b)	= 3,60

L'atome d'oxygène O(1) est donc presque équidistant des trois groupements CH les plus voisins.

L'atome d'oxygène O(4) se trouve sensiblement dans le plan de la molécule(III-b-c) et dans le plan de la molécule (II-b) : il doit être lié au groupe HC(6) et HC(3) de ces molécules; dans ce dernier cas il semble que la liaison CH...O soit à caractère hydrogène. (fig.1.8)

Les seuls contacts étroits entre atomes de carbone s'observent entre les molécules centrosymétriques (I,II) et (I,II+a) (distances comprises entre 3,45 et 3,60 Å). (fig.1.6)

2-1-6 Organisation de la structure -

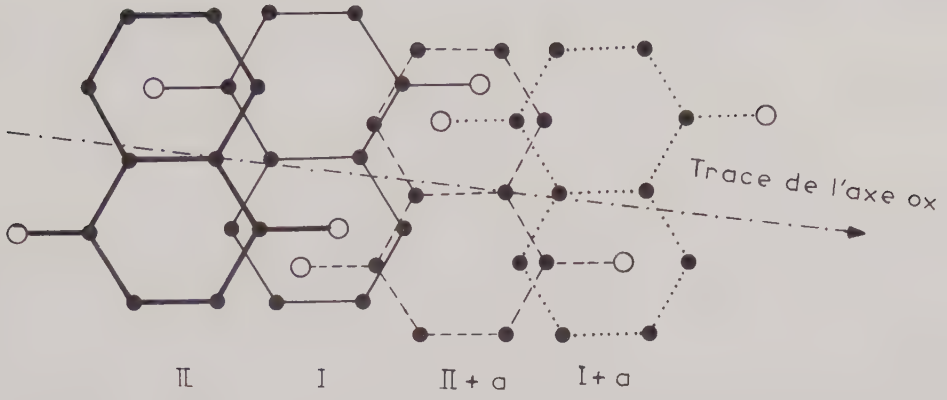


Figure 1.7 : Empilement des molécules centrosymétriques.

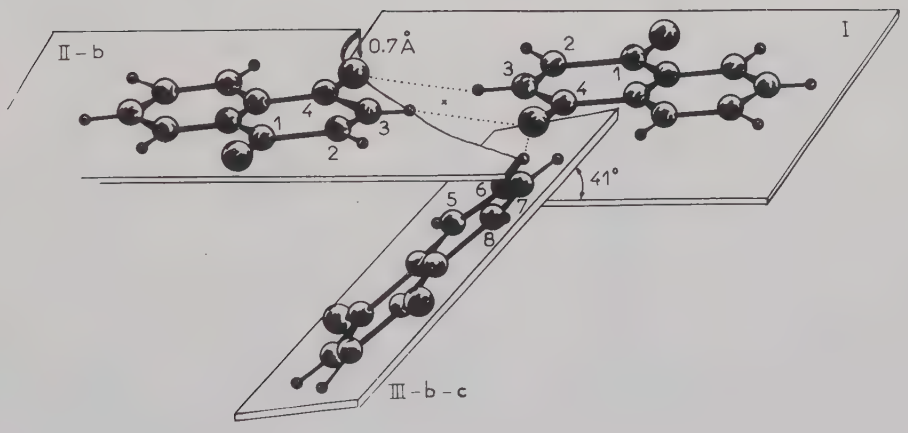
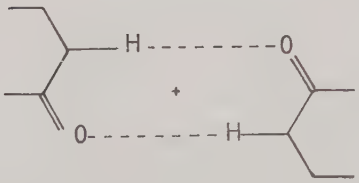


Figure 1.8 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Les molécules centrosymétriques II, I, II+a, I+a .... forment des empilements de direction [100] ; la figure 1.7 montre le type de superposition. Les distances entre les plans parallèles sont alternativement 3,42 et 3,48 Å.

Les empilements parallèles sont reliés entre eux par des ponts centrosymétriques :



Ces ponts forment des dimères quasi coplanaires (écarts 0,7 Å entre les plans des molécules I et II-b). Une molécule d'un dimère appartient à un empilement, l'autre appartient à l'empilement homologue par la période b. Ces liaisons entre empilements organisent donc des feuillets moléculaires de direction (001).

Les feuillets consécutifs sont associés par l'intermédiaire des liaisons CH...O : les deux liaisons CH...O réparties autour de l'oxygène O(4) sont sensiblement dans le plan de la molécule, l'atome O(1) est à peu près équidistant des trois groupements CH appartenant au feuillet voisin.

2-2 METHYL-2 HYDROXY-3 NAPHTOQUINONE-1,4 ou PHTIOCOL : ($C_{11}O_3H_8$)

2-2-1 Cristallisation -

Le produit commercial a été cristallisé par lente évaporation d'une solution dans la cyclohexanone, en longues aiguilles jaunes, de symétrie monoclinique, allongées suivant l'axe b.

2-2-2 Données cristallographiques -

Paramètres de la maille

$a = 11,85 \pm 0,02$ Å
$b = 4,85 \pm 0,02$ $\quad \beta = 90°30'$ $\quad V = 443$ Å^3
$c = 7,71 \pm 0,02$

Groupe spatial : $P2_1$ (*)

Densité calculée : 1,41 pour 2 molécules dans la maille

F (000) = 196

Nombre de réflexions indépendantes retenues : 777 (607 mesurées 170 non mesurables). Nombre de réflexions dans la sphère de résolution du cuivre : 1 millier environ.

2-2-3 Positions atomiques et coefficients de Debye-Waller -

	x/a	y/b	z/c	B (Å^2)
C(1)	0,2807	0,1873	0,4564	3,2
C(2)	0,1846	0,3781	0,4438	3,2
C(3)	0,1231	0,3920	0,2982	2,9
C(4)	0,1461	0,2155	0,1434	2,6
C(5)	0,2678	-0,1368	0,0127	4,4
C(6)	0,3605	-0,3109	0,0238	5,1
C(7)	0,4277	-0,3231	0,1678	4,9
C(8)	0,4006	-0,1614	0,3091	4,7
C(9)	0,3082	0,0131	0,3022	3,5
C(10)	0,2426	0,0278	0,1527	3,3
O(1)	0,3375	0,1720	0,5896	4,6
O(4)	0,0834	0,2333	0,0170	4,4
O(H)	0,0368	0,5732	0,2794	4,4
C(H3)	0,1599	0,5546	0,5993	4,7

(*) Les taches de notation 0k0 n'ont pu être observées; la courte périodicité suivant b éliminant le groupe Pm le choix entre les groupes $P2_1$ et P2 n'a pu se faire que par étude de la structure.

Les atomes d'hydrogène du cycle benzénique et des groupements hydroxyles ont été calculés dans leur position théorique, dans le premier cas suivant la diagonale du cycle, dans le second en vue de l'établissement de liaisons hydrogène.

Le coefficient de reliabilité final est : 0,11.

2-2-4 Configuration moléculaire -

Distances et Angles

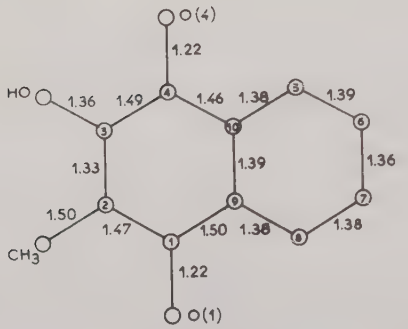


Figure 2.1 : Distances interatomiques (Å).

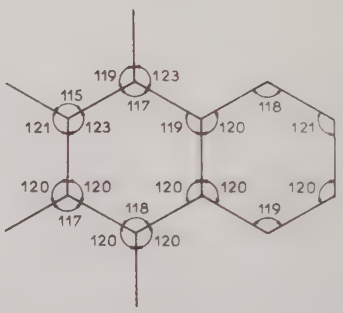


Figure 2.2 : Angles de liaisons (°).

La distance C(2)-C(3) de 1,33 Å caractérise une liaison éthylénique normale.

Les liaisons contigües aux carbonyles (distances comprises entre 1,45 et 1,50 Å) sont proches des liaisons simples des systèmes conjugués.

Les deux liaisons C=O sont équivalentes et présentent le caractère liaison double attendu.

Les distances C(3)-O(H) de 1,36 Å et C(2)-C(H3) de 1,50 Å sont celles observées dans les phénols et méthyl-benzènes.

Les distances dans le cycle benzénique sont identiques; seule C(6)-C(7) est légèrement raccourcie.

La courte distance intramoléculaire O(H)...O(4) de 2,67 Å et les angles de valence O(H) C(3) de 115° et O(4) C(4) C(10) = 123° pourraient indiquer une forme chelatée.

Plan moyen des cycles et écarts des atomes à ce plan -

$$0,594x + 0,722y - 0,356z' - 1,387 = 0$$

C(1)	$-0,02_2$ Å	C(8)	$0,01_4$ Å
C(2)	$0,00_0$	C(9)	$-0,00_8$
C(3)	$0,02_5$	C(10)	$-0,00_4$
C(4)	$-0,00_4$	O(1)	$-0,04_5$
C(5)	$0,01_3$	O(4)	$-0,03_3$
C(6)	$0,00_1$	O(H)	$0,09_6$
C(7)	$0,01_1$	C(H3)	$0,01_1$

La molécule est sensiblement plane. Seuls les atomes d'oxygène O(1), O(4) et surtout O(H) sont hors du plan. Le groupement méthyle très encombrant est sans doute responsable de la déformation observée sur les oxygènes voisins, ceux-ci étant l'un au dessus, l'autre au dessous du plan des cycles. La faible distance séparant O(4,I) et O(H,II-b) justifie les écarts en sens inverse. Ceux-ci tendent à rapprocher le groupement OH et l'oxygène cétonique, en vue de l'établissement d'une liaison hydrogène.

2-2-5 Relations entre molécules -

Distances intermoléculaires les plus courtes (*)

O(4,I).....O(H,II-b)	= 2,79 Å	O(4,I).....C(5,I+b)	= 3,75 Å
O(4,I).....O(4,II)	= 3,14	O(4,I).....C(4,II)	= 3,79
O(3,I).....O(H,III-b)	= 4,27	O(4,I).....C(3,III-b)	= 3,84
O(4,I).....O(H,II)	= 4,87	O(4,I).....C(4,III-b)	= 3,89
		O(H,I).... C(3,III)	= 4,09
O(1,I).....C(8,IV)	= 3,29	O(1,I).....C(6,I+c)	= 4,09
O(1,I).....C(7,IV)	= 3,34		
O(H,I).....C(H3,III)	= 3,43	C(4,I).....C(6,I+b)	= 3,55
O(H,I).....C(10,I+b)	= 3,43	C(2,I).....C(8,I+b)	= 3,56
O(4,I).....C(H3,I-c)	= 3,51	C(H3,I)... C(1,I+b)	= 3,56
O(H,I).....C(H3,III-b)	= 3,66	C(3,I).....C(10,I+b)	= 3,57
O(1,I) .....C(5,I+c)	= 3,69	C(2,I).....C(9,I+b)	= 3,58
O(H,I).....C(2,III)	= 3,70	C(4,I).....C(5,I+b)	= 3,60
O(4,II+c)...C(H3,I)	= 3,70	C(H3,I)....C(10,I+b)	= 3,65
O(H,I)..... C(5,I+b)	= 3,71	C(1,I).....C(7,I+b)	= 3,70
		C(6,I).....C(7,II)	= 3,76

(*) Dans ce cas particulier, pour simplifier l'écriture du tableau, nous avons convenu d'appeler III et IV les molécules II+c et II+a+c.

Projections de la structure

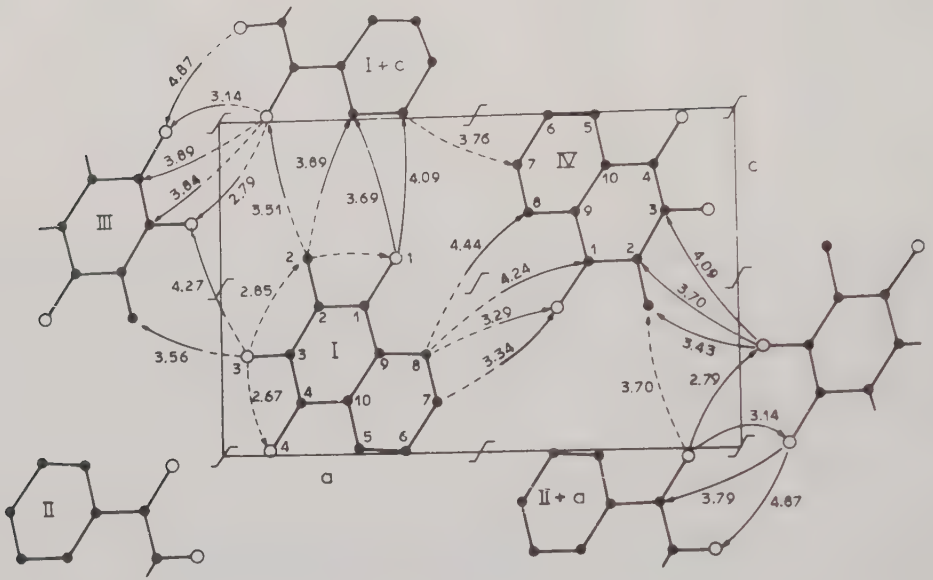
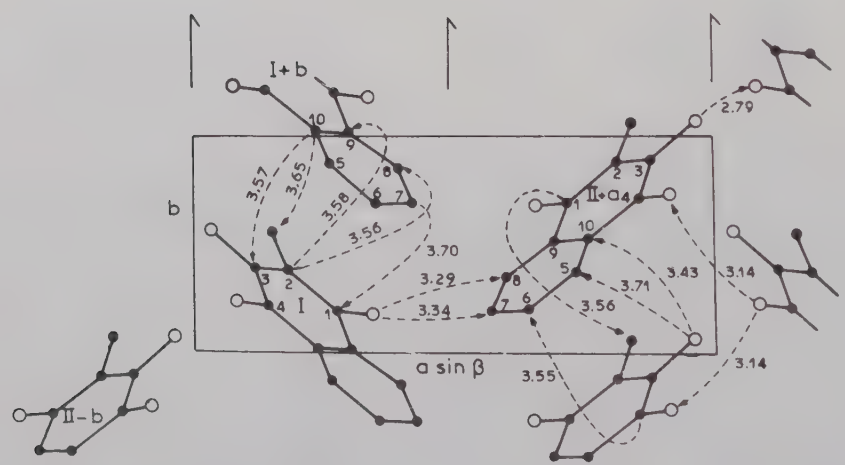


Figure 2.3 : Projection parallèlement à [010] .

——→ Distance entre les molécules de type (I) - (II).
- - - -→ Distance entre les molécules de type (I) - (II-b).



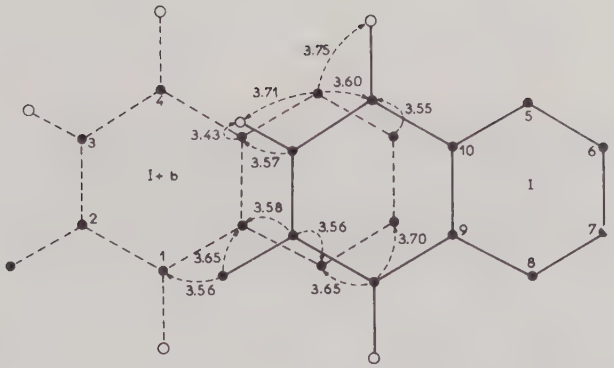


Figure 2.5 : Projection de deux molécules parallèles sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

Commentaires

La distance intermoléculaire la plus courte (2,79 Å) qui s'observe entre O(4,I) et O(H,II-b) implique l'existence d'une liaison hydrogène. L'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle doit donc participer à deux liaisons hydrogène, l'une intra-moléculaire (2,67 Å), l'autre extra-moléculaire (2,79 Å). Dans cette hypothèse le groupement O(H) participerait à une liaison hydrogène bifide.

L'atome d'oxygène O(1) est fortement lié aux groupements HC(7) et HC(8) des molécules homologues par l'axe hélicoidal : les courtes distances 3,29 Å et 3,34 Å entre carbone et oxygène pourraient indiquer des liaisons C=O ...H-C; toutefois les atomes d'hydrogène sont très en dehors du trajet O ....C.

2-2-6 Organisation de la structure -

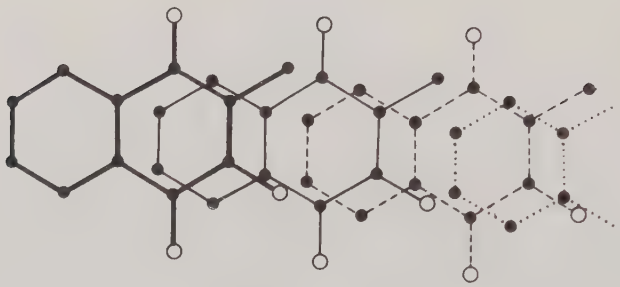


Figure 2.6 : Empilement des molécules parallèles.

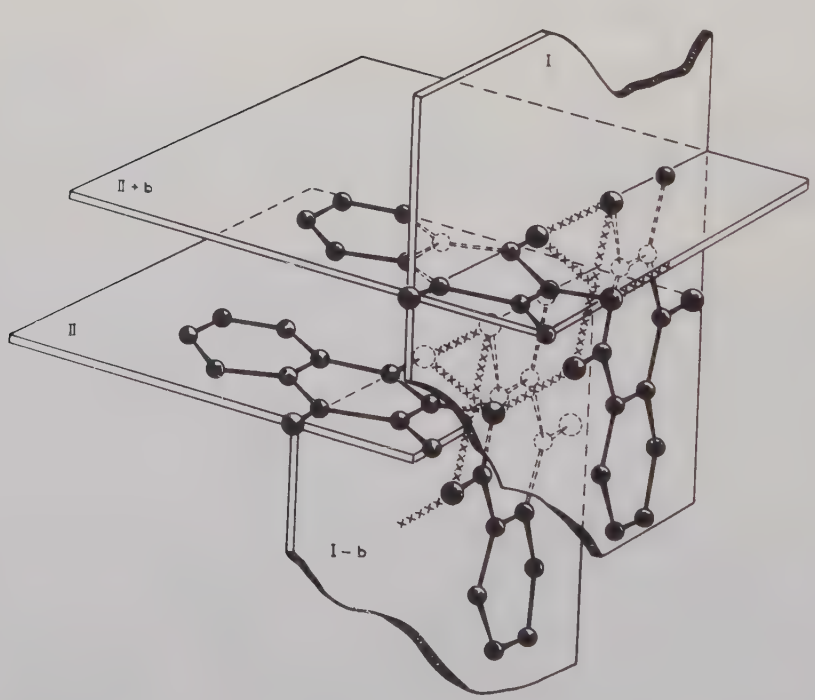


Figure 2.7 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Les contacts de Van der Waals carbone-carbone s'observent seulement entre molécules parallèles superposées par la translation b. Les empilements de direction [010] présentent le type de superposition que schématise la figure 2.6 . La distance entre les plans moyens des molécules est 3,47 Å.

Les liaisons hydrogène fortes OH...O(4) unissent deux empilements symétriques par raport à un axe 2_1 (figure 2.7) pour former des "ensembles " moléculaires de direction [010] se répétant par les translations a et c. Les molécules homologues par l'axe font entre elles un angle de 83° et leurs plans se coupent suivant une droite qui passe sensiblement par :

(I) O(1) C(1) C(4) O(4)..... O(3) C(H3) (II)

Ces ensembles sont unis entre eux par des forces faibles. Ce sont:

O(1).....HC(8) = 3,29 Å
O(1).....HC(7) = 3,34

qui assurent la cohésion dans la direction [10$\bar{1}$] ,

O(H).....C(H3) = 3,43 Å
O(4).....C(H3) = 3,51

qui assurent la cohésion dans les directions [10$\bar{1}$] et [00$\bar{1}$] .
Le point de fusion du cristal est 173°.

2-3 CHLORO-2 HYDROXY-3 NAPHTOQUINONE-1,4 : ($C_{10}O_3H_5Cl$)

2-3-1 Cristallisation -

Le produit préparé par la méthode de Zincke(1894) cristallise par sublimation en longues et fines aiguilles jaune paille de symétrie monoclinique, allongées suivant la direction a.

2-3-2 Données cristallographiques -

Paramètres de la maille

$a = 8,25 \pm 0,02$ Å
$b = 3,92 \pm 0,02$ $\beta = 113°20'$ $V = 427$ Å^3
$c = 14,39 \pm 0,02$

Groupe spatial : Pc

Densité calculée : 1,62 pour 2 molécules dans la maille.

F(000) : 212

Nombre de réflexions indépendantes retenues : 450 (395 mesurées et 65 non mesurables). Nombre de réflexions dans la sphère de résolution du cuivre : 1 millier environ.

2-3-3 Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotrope -

	x/a	y/b	z/c	B
C(1)	0,3050	0,1483	0,1219	3,9
C(2)	0,2090	0,0110	0,0254	3,5
C(3)	0,2703	-0,0100	-0,0478	3,5
C(4)	0,4528	0,1108	-0,0213	3,9
C(5)	0,7242	0,3980	0,0938	4,6
C(6)	0,8200	0,5515	0,1877	5,2
C(7)	0,7461	0,5900	0,2589	5,9
C(8)	0,5759	0,4394	0,2381	5,0
C(9)	0,4774	0,2918	0,1459	3,6
C(10)	0,5561	0,2721	0,0725	3,7
O(1)	0,2394	0,1672	0,1885	5,3
O(4)	0,5063	0,0814	-0,0920	5,3
O(H)	0,1858	-0,1609	-0,1347	4,6
Cl	0,0000	-0,1428	0,0000	4,7

2-3-4 Configuration moléculaire -

Distances et angles

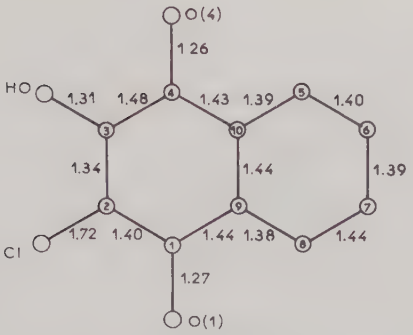


Figure 3.1 : Distance interatomique (Å).

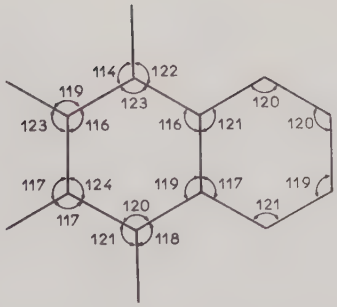


Figure 3.2 : Angles de liaisons (°).

On note une perturbation générale des liaisons de la naphtoquinone.

La distance C(2)-C(3) de 1,34 Å est celle de la double liaison éthylénique. Des liaisons contigües aux carbonyles, seule C(3)-C(4) est comparable aux liaisons simples des systèmes conjugués, les trois autres liaisons manifestent un caractère double accusé : C(1)-C(2) à la longueur classique d'une liaison de résonance.

Les distances C(1)-O(1) et C(4)-O(4) sont équivalentes et intermédiaires entre celles correspondant aux simples et doubles liaisons carbone-oxygène. La distance C(3)-O(H) que l'on attendrait au voisinage de 1,37 Å comme dans les polyphénols est très sensiblement raccourcie.

La distance C-Cl est plus courte de 0,05 Å que celle caractérisant la liaison d'un chlore à un enchainement saturé; elle est analogue à celle que l'on trouve dans les composés chlorés du benzène.

Les distances C(7)-C(8) et C(9)-C(10) du cycle benzénique sont allongées d'une façon significative (0,05 Å).

La courte distance intramoléculaire O(H)....O(4) de 2,64 Å et les angles de valence O(4) C(4) C(3) de 114° et C(2) C(3) O(H) de 123° pourraient indiquer une forme chélatée.

Plan moyen des atomes de carbone et écarts des atomes à ce plan (Å)

$$0,273x - 0,889y + 0,369z' - 0,533 = 0$$

C(1)	$0,04_1$ Å	C(8)	$0,01_1$ Å
C(2)	$-0,01_3$	C(9)	$0,00_7$
C(3)	$-0,04_3$	C(10)	$0,00_3$
C(4)	$0,03_1$	O(1)	$0,04_6$
C(5)	$0,02_6$	O(4)	$0,01_6$
C(6)	$0,01_3$	O(H)	$0,00_0$
C(7)	$-0,04_7$	Cl	$-0,03_0$

Certains de ces écarts qui peuvent atteindre 0,05 Å sont certainement significatifs et peuvent être rapprochés des irrégularités observées sur les longueurs de liaisons. On note, comme pour le groupement méthyle, l'effet stérique important de l'atome de chlore : l'oxygène du groupement hydroxyle et l'oxygène O(4) se placent de part et d'autre de l'atome de chlore.

2-3-5 Relations entre molécules -

Distances intermoléculaires les plus courtes

O(1,I).....	O(H,II)	= 2,75 Å	O(H,I).....	C(3,I+b)	= 3,52 Å
O(1,I).....	O(4,II)	= 3,21	O(H,I).....	C(4,I+b)	= 3,57
			O(H,II+a)..	C(7,I)	= 3,73
Cl(I+a)....	C(5,I-b)	= 3,56	O(H,II+a)..	C(6,I-b)	= 3,90
Cl(I).....	C(2,I+b)	= 3,68	O(H,II+a)..	C(7,I-b)	= 3,99
Cl(I).....	C(1,I+b)	= 3,69			
CL(II+a)...	C(7,I)	= 3,71	C(9,I).....	C(7,I+b)	= 3,50
Cl(I+a)....	C(5,I)	= 3,73	C(4,I).....	C(10,I+b)	= 3,53
Cl(I+a)....	C(6,I-b)	= 3,75	C(4,I).....	C(5,I+b)	= 3,55
Cl(II+a)...	C(7,I-b)	= 3,92	C(1,I).....	C(8,I+b)	= 3,55
Cl(I).....	O(1,I+b)	= 3,78	C(10,I)....	C(6,I+b)	= 3,55
Cl(I+a)....	O(4,I)	= 3,85	C(9,I).....	C(8,I+b)	= 3,57
			C(2,I).....	C(9,I+b)	= 3,58
O(4,II+b)..	C(8,I)	= 3,30	C(1,I).....	C(2,I+b)	= 3,63
O(4,II)....	C(8,I)	= 3,40			
O(H,II+a)..	C(6,I)	= 3,45			

Projections de la structure

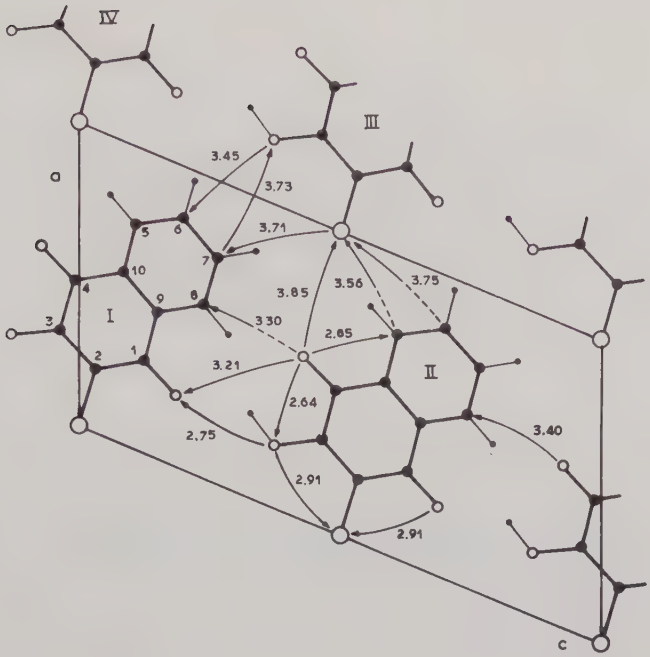


Figure 3.3 : Projection parallèlement à [010].

——→ Distance entre molécules de type (I)-(II)
- - - -→ Distance entre molécules de type (I)-(II-b)

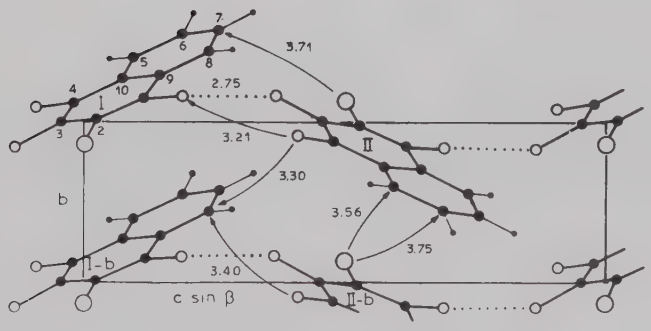


Figure 3.4 : Projection parallèlement à [100].

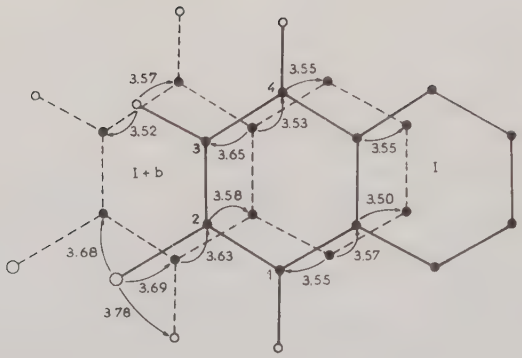


Figure 3.5 : Projection de deux molécules parallèles sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

Commentaires

La distance intermoléculaire la plus courte (2,75 Å) s'observe entre O(1,I) et O(H,II) et caractérise une liaison hydrogène. L'hydrogène du groupement hydroxyle doit donc participer à deux liaisons hydrogène, l'une intra-moléculaire avec l'oxygène O(4), l'autre intermoléculaire avec l'oxygène O(1).

L'atome d'oxygène O(4) distant de 3,31 et 3,40 Å des atomes de carbone les plus voisins en position 8, semble donner des liaisons C=O ...HC.

L'atome de chlore de la molécule (II+a) se trouve très près du plan de la molécule (I-b) (écart 0,75 A); la disposition linéaire des atomes C(4) C(10) C(7) et Cl et la courte distance entre hydrogène du groupe HC(7) et atome de chlore (2,94 Å) indique une liaison CH...Cl à caractère hydrogène.

2-3-6 Organisation de la structure -

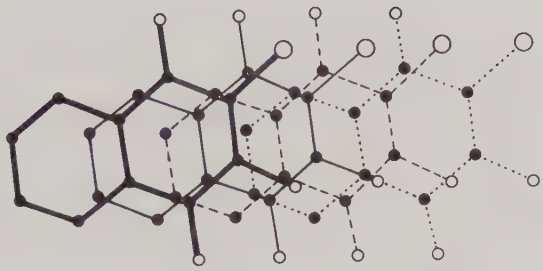


Figure 3.6 : Empilement des molécules parallèles.

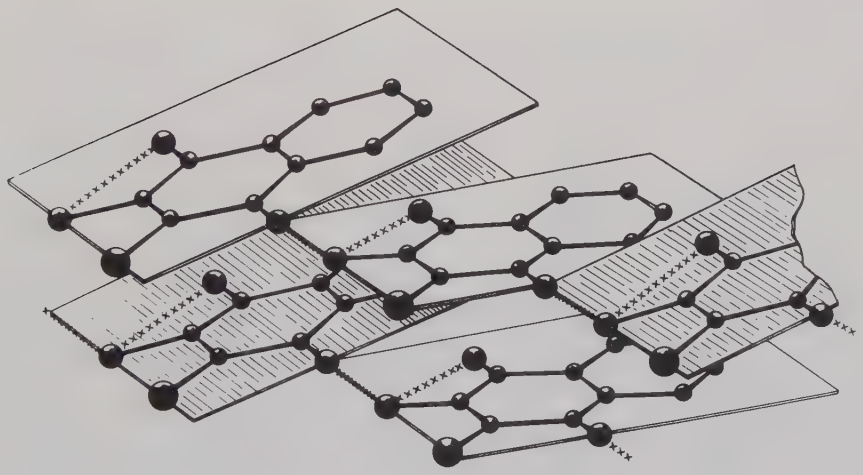


Figure 3.7 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Les contacts de Van der Waals carbone-carbone s'observent seulement entre molécules parallèles superposées par la translation b. Les empilements de direction [010] présentent le type de superposition que schématise la figure 3.6. La distance entre les plans des molécules est 3,45 Å.

Les liaisons hydrogène OH...O(1) assurent la cohésion entre les empilements homologues par le plan de glissement pour former des feuillets parallèles au plan (100) se répétant par la translation a.
Les molécules font entre elles un angle de 35° et leurs plans se coupent suivant une droite qui passe sensiblement par :

(I) O(4) C(4) C(1) O(1) ..... O(H) Cl (II)

La liaison hydrogène est donc à la charnière des deux plans (figure 3.7). Cette liaison forte est soutenue par des contacts O(4)...C(8) de 3,30 et 3,40 Å pour lesquels l'hydrogène lié à C(8) aurait une position intermédiaire entre les directions carbone-oxygène rappelant un peu une liaison hydrogène bifide.

Entre deux feuillets consécutifs la cohésion du cristal est assuré essentiellement par deux liaisons CH...Cl à caractère hydrogène dans la direction [$\bar{1}$01]; les molécules (I) et (I+a) ne semblent pas liées directement.
Le point de fusion est 215°.

2-4 BROMO-2 NAPHTOQUINONE-1,4 : ($C_{10}O_2H_5Br$)

2-4-1 Cristallisation -

Par refroidissement lent d'une solution saturée dans l'acide acétique nous obtenons de petits prismes monocliniques de couleur brune, allongés suivant l'axe b.

2-4-2 Données cristallographiques -

Paramètres de la maille

$a = 13,85 \pm 0,02$ Å
$b = 4,00 \pm 0,02$ $\quad \beta = 104°$ $\quad V = 845$ Å^3
$c = 15,75 \pm 0,02$

Groupe spatial : $P2_1/c$

Densité calculée : 1,87 pour 4 molécules dans la maille

F(000) = 464

Nombre de réflexions indépendantes retenues : 820 (567 mesurées, 253 non mesurables). Nombre de réflexions dans la sphère de résolution du cuivre : 1900 environ.

2-4-3 Positions atomiques et coefficients de Debye-Waller -

	x/a	y/b	z/c	B
				Å^2
C(1)	0,2214	-0,0083	0,0289	2,2
C(2)	0,3556	0,1078	0,0489	2,7
C(3)	0,3880	0,1004	0,1301	3,5
C(4)	0,3497	-0,0334	0,2036	3,2
C(5)	0,2149	-0,3078	0,2553	3,3
C(6)	0,1222	-0,4294	0,2430	3,5
C(7)	0,0554	-0,4208	0,1574	3,5
C(8)	0,0879	-0,2692	0,2692	3,7
C(9)	0,1857	-0,1516	0,1036	2,3
C(10)	0,2486	-0,1585	0,1878	2,8
O(1)	0,1673	0,0208	-0,0417	4,5
O(4)	0,4061	-0,0171	0,2775	4,4
Br	0,3687	0,2860	-0,0447	

Paramètres d'agitation thermique anisotrope du brome

β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{13}	β_{12}	β_{23}
0,0070	0,0508	0,0039	0,0045	0,0000	-0,0107

Amplitude et orientation de l'éllipsoide d'agitation thermique

	B	$q_{ix'}$	q_{iy}	q_{iz}
1	5,69	0,896	0,399	0,191
2	2,35	0,436	0,720	-0,538
3	3,48	0,077	0,562	0,823

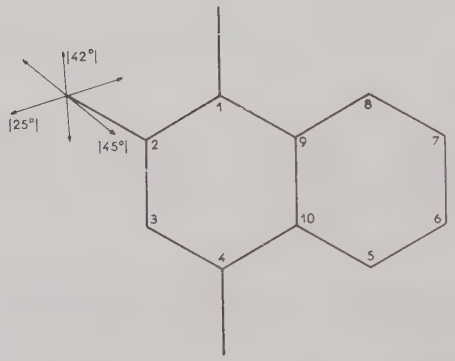


Figure 4.1 : Ellipsoide d'agitation du brome rapporté au plan moyen.

Le grand axe d'agitation est sensiblement dans le plan perpendiculaire au plan moyen et incliné à 45° sur ce plan; le petit axe n'est pas perpendiculaire à la direction de la liaison covalente C-Br (écar. 35°) et fait un angle de 42° avec le plan moléculaire.

Les positions des atomes d'hydrogène n'ont pas été recherchées.
Le facteur de reliabilité final est 0,08.

2-4-4 Configuration moléculaire -

Distances et angles

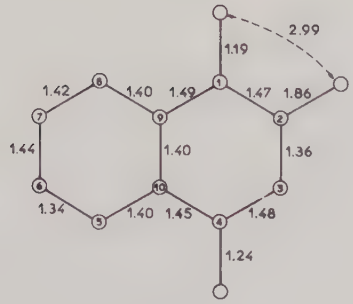


Figure 4.2 : Distances interatomiques (Å) .

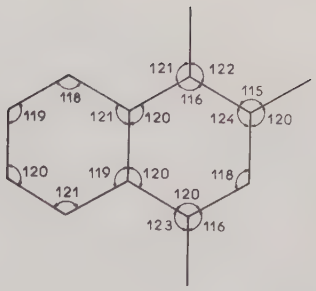


Figure 4.3 : Angles de liaisons (°).

On note une perturbation générale de l'ensemble des liaisons.

La distance C(2)-C(3) de 1,36 Å indique un caractère accusé de double liaison.

Les liaisons C=O ne sont plus équivalentes : C(1)=O(1) est analogue à la liaison cétonique (1,19 Å), C(4)=O(4) rappelle la liaison carboxylique (1,24 Å).

La liaison C-Br est analogue à celle que l'on trouve dans les composés halogénés du benzène : la distance C-Br est inférieure de 0,05 Å à la somme des rayons de covalence du brome et du carbone.

La distance C(5)-C(6) du cycle benzénique est raccourcie d'une façon inattendue.

Plan moyen des atomes de carbone et écarts des atomes à ce plan (Å)

$$0,377\,x - 0,904\,y - 0,203\,z' - 1,414 = 0$$

C(1)	$-0,00_4$ Å	C(7)	$0,02_5$ Å
C(2)	$0,03_5$	C(8)	$-0,03_2$
C(3)	$0,02_3$	C(9)	$-0,01_4$
C(4)	$-0,02_8$	C(10)	$-0,03_9$
C(5)	$0,01_5$	O(1)	$-0,07_5$
C(6)	$0,02_0$	O(4)	$-0,12_4$
		Br	$0,04_3$

L'atome de brome et surtout les atomes d'oxygènes se placent très nettement de part et d'autre du plan des cycles. Nous rapprocherons ces déformations des contacts intermoléculaires brome-oxygène et carbone-oxygène, en remarquant que pour l'oxygène O(4) les deux effets s'ajoutent.

2-4-5 Relations entre molécules -

Distances intermoléculaires les plus courtes

Br(I).....	O(4,IV-c)	= 3,11 Å
Br(I).....	O(4,IV-b-c)	= 4,28
Br(I-b)...	Br(IV+a)	= 3,95
Br(I).....	Br(II+a)	= 4,24
Br(I).....	C(2,I+b)	= 3,71
Br(I).....	C(1,I+b)	= 3,84
Br(I+b)...	C(5,IV-c)	= 3,95
Br(I).....	C(5,IV-c)	= 4,00
Br(I).....	C(4,IV-c)	= 4,04
Br(I).....	C(3,II+a)	= 4,21
O(4,I+b)..	C(3,III+a)	= 3,25
O(1,I+b)..	C(6,IV-c)	= 3,32
O(1,I+b)..	C(5,IV-c)	= 3,52
O(1,I)....	C(7,II)	= 3,56
O(1,I)....	C(8,II)	= 3,57

O(4,III+a)....	C(3,I+b)	= 3,74 Å
O(1,I).....	C(8,I+b)	= 3,80
O(4,III+a)....	C(4,I+b)	= 3,84
O(1,I+b).....	C(7,II)	= 3,96
O(4,I+b).....	O(4,III+a)	= 3,54
C(10,I).....	C(6,I+b)	= 3,61
C(10,I).....	C(5,I+b)	= 3,62
C(8,I).....	C(7,I+b)	= 3,63
C(9,I).....	C(7,I+b)	= 3,64
C(4,I).....	C(5,I+b)	= 3,65
C(1,I).....	C(9,I+b)	= 3,69
C(8,I).....	C(8,II+b)	= 3,69
C(1,I).....	C(8,I+b)	= 3,71
C(3,I).....	C(10,I+b)	= 3,71
C(3,I).....	C(4,I+b)	= 3,73
C(2,I).....	C(9,I+b)	= 3,75

Projections de la structure

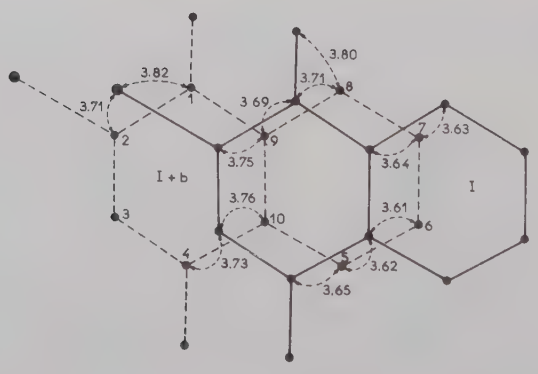


Figure 4.4 : Projections de deux molécules parallèles sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

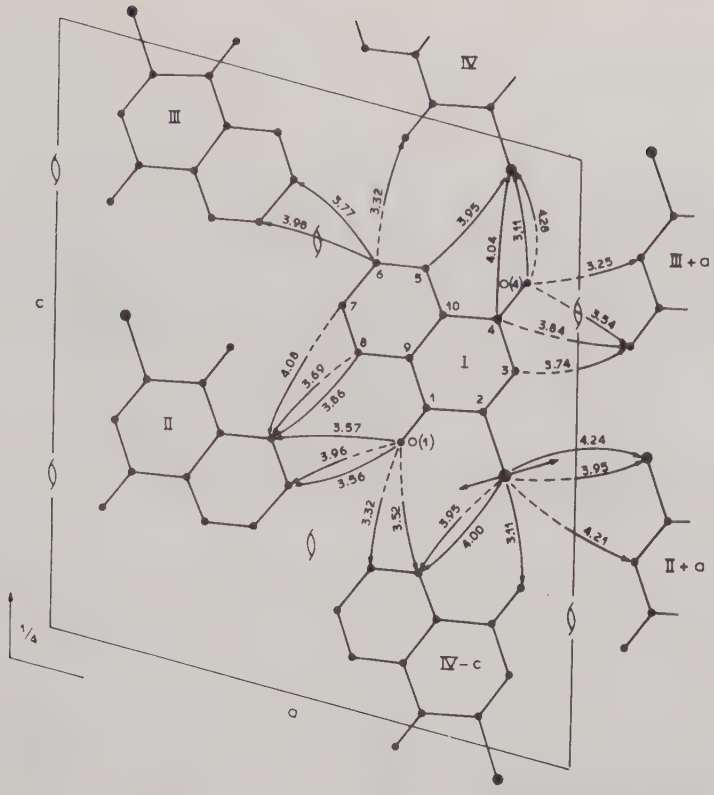


Figure 4.5 : Projection parallèlement à [010].

——→ Distance entre molécules de type (I)-(II)
- - - → Distance entre molécules de type (I)-(II-b)

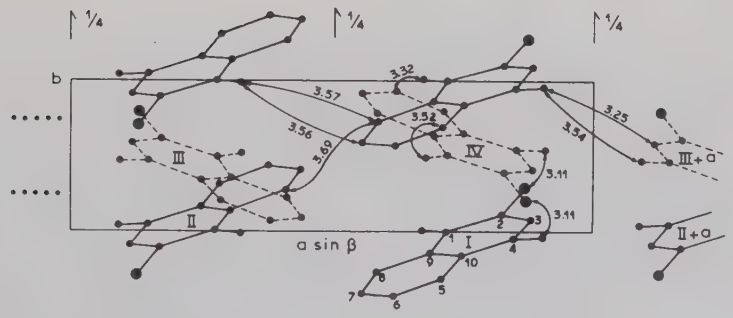


Figure 4.6 : Projection parallèlement à [001].

Commentaires

L'atome d'oxygène O(4,I) situé à 0,25 Å du plan de la molécule (IV) est sensiblement aligné avec les atomes C(2) et Br; la distance Br...O(4) est très inférieure à la somme des rayons de Van der Waals (3,35 Å). Cette disposition correspond sans doute à une liaison par transfert de charges.
L'atome d'oxygène O(4,I) se trouve à 0,69 Å du plan de la molécule (III+a-b) et sa distance au carbone C(3) de cette molécule est faible (3,24 Å); la disposition des atomes de carbone, hydrogène et oxygène est à peu près linéaire. Cela fait penser à une liaison CH...O à caractère hydrogène.

L'atome d'oxygène O(1,I) est situé à faible distance de l'atome de carbone C(6) de la molécule (IV-b-c); cependant il s'écarte du plan de la molécule de 0,77 Å et la répartition des atomes C(6), H(6) et O(1) n'est pas linéaire.

Les contacts de Van der Waals les plus étroits entre atomes de carbone s'observent entre molécules homologues par la translation b (distances comprises entre 3,60 et 3,75 Å).

2-4-6 Organisation de la structure -

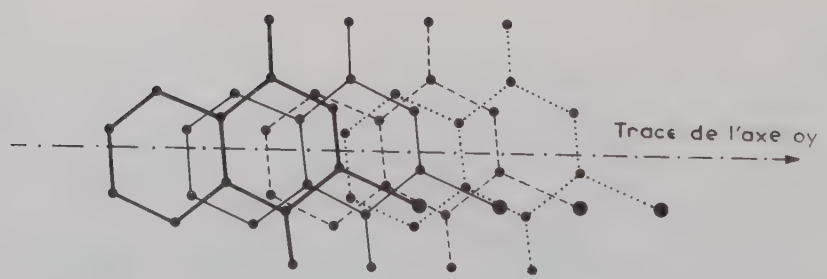


Figure 4.7 : Empilements de molécules parallèles.

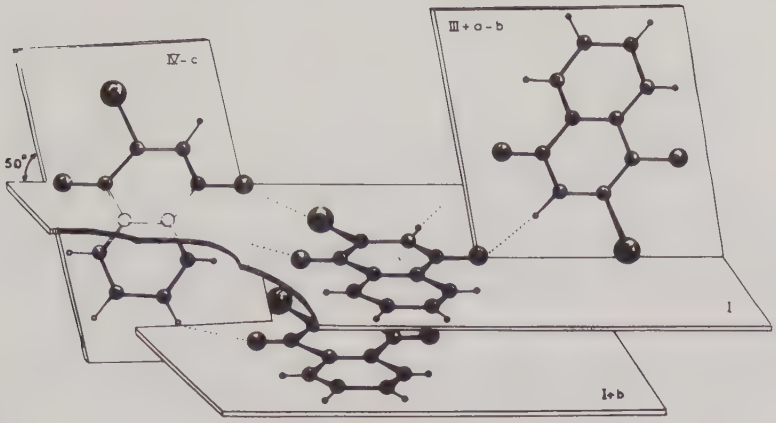


Figure 4.8 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Les molécules parallèles forment des empilements de direction [010] ; l'équidistance (3,61 Å) des plans moléculaires est plus grande que dans la naphtoquinone (3,48 Å); cela tient sans doute à l'encombrement de l'atome de brome. Le mode de superposition est représenté figure 4.7

Les empilements de type I, IV, I+c, IV+c, ... liés dans la direction [001] par les contacts

Br.....O(4) = 3,11 Å
Br.....HC(5) = 3,95
O(1).. HC(6) = 3,32

forment des feuillets parallèles au plan (100).
Les feuillets consécutifs (I,IV...) et (II+a, III+a...) sont unis par les contacts O(4)...C(3) = 3,25 Å distribués autour des axes hélicoidaux (figure 4.8).

Entre ces doubles feuillets les contacts les plus étroits sont :

O(1,I)....HC(7,II) = 3,56 Å
O(1,I)....HC(8,II) = 3,57
O(8,I-b)..HC(8,II) = 3,69
C(6,I)....HC(7,III) = 3,77

Ces liaisons quoique faibles achèvent d'assurer la cohésion de ce cristal dont le point de fusion est 131°.

2-5 NAPHTALENE - DIOL-1,4 ou α NAPHTOHYDROQUINONE : ($C_{10}O_2H_8$)

2-5-1 Cristallisation -

La cristallisation doit être conduite avec précaution. La naphtohydroquinone est un produit relativement instable qui doit être conservé à l'abri de l'air et de la lumière : préparé au laboratoire selon la méthode de Fieser (1940), nous l'avons cristallisé par lent refroidissement de la solution mère, en prismes transparents de symétrie orthorhombique allongés dans la direction c.

2-5-2 Données cristallographiques -

Paramètres de la maille

$a = 12,67 \pm 0,02$
$b = 12,95 \pm 0,02$ $\quad V = 788$ Å^3
$c = 4,80 \pm 0,02$

Groupe spatial : Pnma

Densité calculée : $1,34_9$ pour 4 molécules dans la maille

F(000) = 336

Nombre de réflexions indépendantes retenues : 450 (276 mesurées, 173 non mesurables). Nombre de réflexions dans la sphère de résolution du cuivre : 900 environ.

Remarques

Les extinctions systématiques sont celles des groupes orthorhombiques $Pn2_1a$ à 4 molécules et Pnma à 8 molécules dans la maille. La densité mesurée (1,35) correspond à 4 molécules dans la maille et nous a conduit à choisir le premier de ces groupes.

La détermination de la structure a été faite sans difficulté et l'affinement par moindres carrés arrêté pour la valeur 0,16 du facteur de reliabilité : à ce stade la molécule de naphtohydroquinone ne présentait pas de déformations notables. Cependant, nous n'avons pu conduire l'affinement à son terme, les variations des paramètres atomiques calculées par la suite paraissant abérrantes. Nous avons cherché une explication à ceci dans l'organisation de la structure.

Dans la solution trouvée, les molécules unies par liaisons hydrogène étaient homologues par le plan de glissement n et les liaisons carbonyles, C(2)-C(3) C(9)-C(10), C(6)-C(7) parallèles à l'axe 2_1. Cette disposition particulière donne aux deux liaisons hydrogène de la molécule une valeur équivalente. Elle correspond exactement au groupe spatial Pnma : les plans m sont plans transverses de symétrie pour les molécules et les liaisons hydrogène forment des chaines au voisinage des axes hélicoidaux.

On retrouve la disposition classique des liaisons hydrogène de la plupart des composés cycliques hydroxylés (phénol, résorcine, pyrocatéchol etc..).

Nous avons donc adopté le groupe d'espace Pnma avec 4 molécules par maille pour décrire cette structure.

2-5-3 Positions atomiques et coefficients de Debye-Waller

	x/a	y/b	z/c	B
C(1) C(4)	0,2086	0,1445 0,3055	-0,1755	5,0
C(2) C(3)	0,2752	0,1941 0,3059	-0,3480	4,2
C(5) C(8)	0,0651	0,3563 0,1431	0,1750	6,0
C(6) C(7)	0,0009	0,3049 0,1951	0,3467	6,6
C(9) C(10)	0,1370	0,1954 0,3046	0,0014	4,5
O(1) O(4)	0,2075	0,0351 0,4649	-0,1774	6,4

Les atomes d'hydrogène affectés d'un coefficient d'agitation thermique de 3 $Å^2$ ont été placés.
Le facteur de reliabilité final est 0,13 (pour 450 taches, dont 173 trop faibles pour être mesurées).

2-5-4 Configuration moléculaire -

Distances et angles

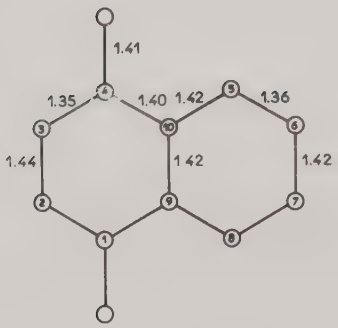


Figure 5.1 : Distances interatomiques (Å).

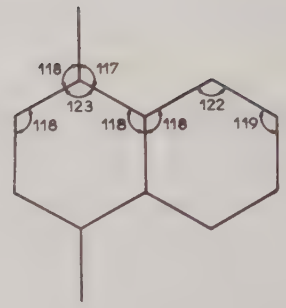


Figure 5.2 : Angles de liaisons (°).

La précision sur les longueurs de liaisons entre carbones symétriques C(2)-C(3), C(6)-C(7), C(9)-C(10), est plus faible que celle relative aux autres liaisons.

En effet, si nous appelons σ_0 l'erreur sur la position des atomes (de même nature), l'erreur sur la longueur de liaison entre deux atomes indépendants est $\sigma = \sqrt{2}\sigma_0$, l'erreur sur la longueur de liaison entre deux atomes homologues par un élément de symétrie est $\sigma = 2\sigma_0$.

Les distances interatomiques et les angles des liaisons des cycles sont très semblables à ceux de la molécule de naphtalène. Compte tenu des observations précédentes, nous pouvons considérer les deux cycles benzéniques comme identiques. La distance carbone-oxygène de 1,41 Å est celle observée dans les phénols et polyphénols.

Plan moyen des atomes de carbone et écarts des atomes à ce plan

$$0,687x - 0,019y + 0,726z - 1,148 = 0$$

C(1) et C(4)	$0,01_3$
C(2) et C(3)	$-0,00_9$
C(5) et C(8)	$-0,01_2$
C(6) et C(7)	$0,00_3$
C(9) et C(10)	$0,00_4$
O(1) et O(4)	$0,03_0$

2-5-5 Relations entre molécules -

Distances intermoléculaires les plus courtes

O(1,I)..... O(1,IV)	= 2,78 Å
O(1,I)..... C(2,IV)	= 3,37
O(1,I)..... C(1,IV-c)	= 3,50
O(1,I)..... C(1,IV)	= 3,51
O(1,I)..... C(8,IV-c)	= 3,76
O(1,I)..... C(9,IV-c)	= 3,89
O(1,I)..... C(7,V)	= 4,07
O(1,I)..... C(8,V)	= 4,15
O(1,I)..... C(2,IV-c)	= 4,38
O(1,I)..... C(9,IV)	= 4,84

C(2,I)..... C(7,II-c)	= 3,97 Å
C(2,I)..... C(7,II)	= 3,98
C(8,I)..... C(8,V)	= 4,39
C(2,I)..... C(8,II-c)	= 4,52
C(7,I)..... C(1,I+c)	= 3,57
C(8,I)..... C(2,I+c)	= 3,57
C(9,I)..... C(2,I+c)	= 3,58
C(2,I)..... C(9,I+c)	= 3,59
C(8,I)..... C(1,I+c)	= 3,61
C(7,I)..... C(2,I+c)	= 3,79
C(8,I)..... O(1,I+c)	= 3,86

Projections de la structure

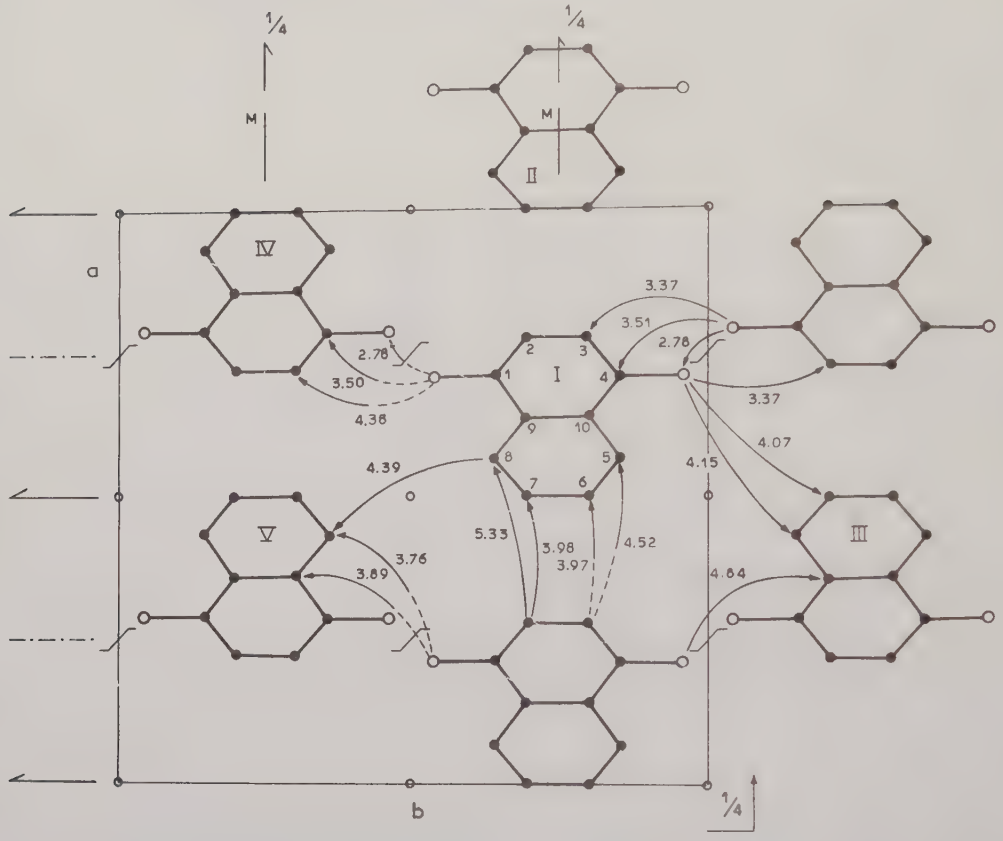


Figure 5.3 : Projection (001).

——→ Distance entre molécules de type (I)-(II)
- - - → Distance entre molécules de type (I)-(II-c)

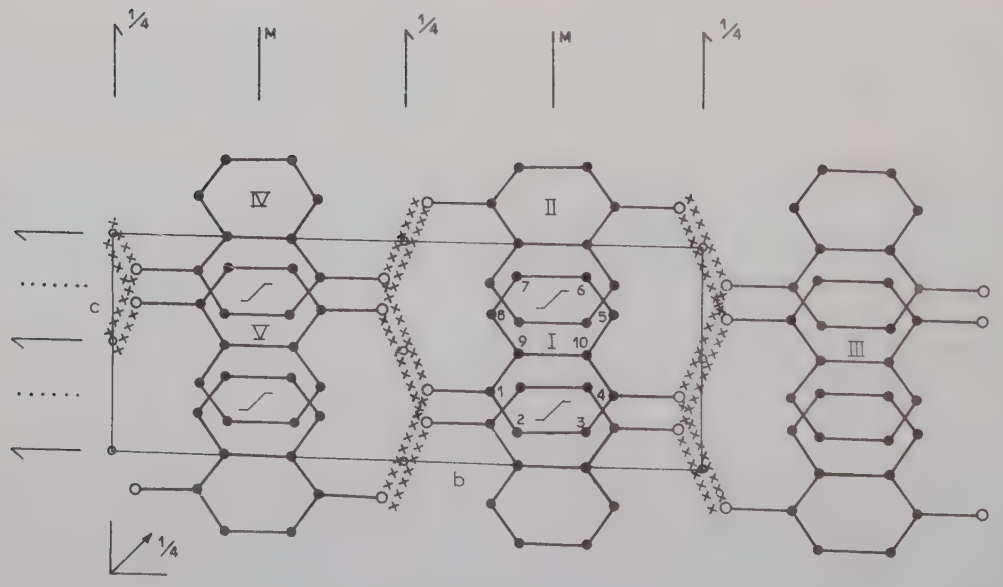


Figure 5.4 : Projection (100).

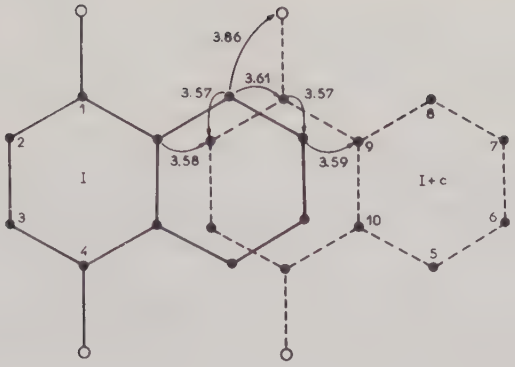


Figure 5.5 : Projection de deux molécules parallèles sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

Commentaires

Les courtes distances (2,78 Å) entre les atomes d'oxygène homologues par l'axe hélicoidal caractérisent des liaisons hydrogène fortes. On remarque, compte tenu de la symétrie du groupe, que les atomes d'hydrogène des groupements hydroxyles sont situés d'un même côté du plan moléculaire et la liaison covalente oxygène-hydrogène fait un angle faible avec le plan moléculaire (27°).

Il n'existe pas d'autres distances courtes dans cette structure pouvant indiquer des liaisons orientées.

Les liaisons de Van der Waals carbone-carbone entre molécules homologues par la translation c sont faibles. Entre les molécules homologues par le glissement a , elles sont plus faibles encore et n'intéressent qu'un nombre restreint d'atomes :

C(2,I).....C(7,II)	= 3,97 Å	C(3,I).....C(6,II)	= 3,97 Å
C(2,I).....C(2,II-c)	= 3,98	C(3,I).....C(6,II-c)	= 3,98

Ces rapprochements ne paraissent pas fortuits. En effet, non seulement le plan de la molécule (I) passe par les atomes C(6) et C(7) de la molécule (II-c) et le plan de la molécule (II) passe par les atomes C(2) et C(3) de la molécule (I), mais C(2,I) et C(3,I) sont équidistants des atomes C(6,II) et C(6,II-c), C(7,II) et C(7,II-c).

2-5-6 Organisation de la structure

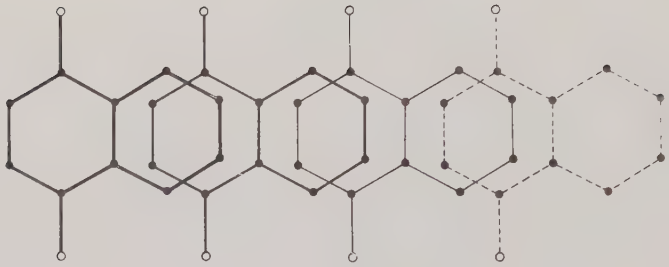


Figure 5.6 : Empilement des molécules parallèles.

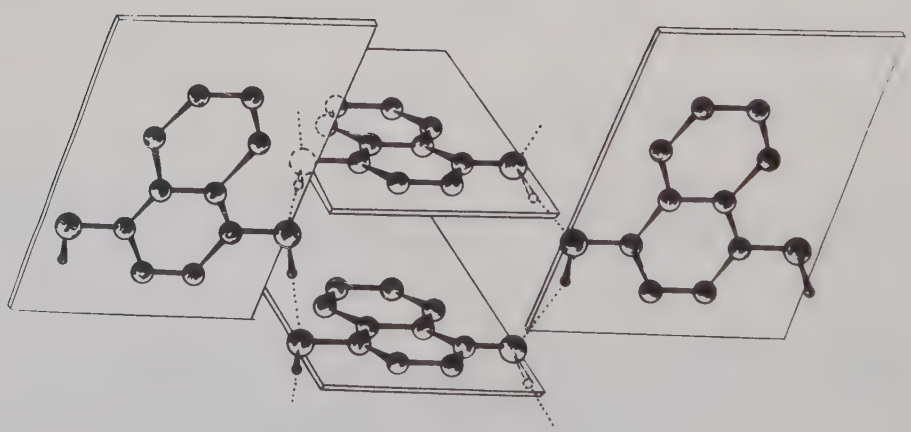


Figure 5.7 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Le cristal de naphtohydroquinone est formé d'empilements de molécules parallèles de direction [001] . Le type de superposition est représenté figure 5.6. La distance entre les plans moléculaires est 3,48 Å.

Chaque molécule d'un empilement est associée par une liaison hydrogène OH...O à une molécule de l'empilement homologue par l'axe hélicoidal. La structure est donc caractérisée par des feuillets moléculaires de direction (100). Les molécules font entre elles un angle de 83°.

Deux ensembles consécutifs distants de $\frac{a}{2}$ ne semblent liés par aucune force orientée : on ne peut admettre que les contacts C(2)...HC(7), C(3)...HC(6) soient suffisants pour assurer la cohésion cristalline. Une explication satisfaisante de la cohésion de ce cristal dont le point de fusion est 176°, est déduite de l'étude de la compacité de l'assemblage (Chapitre 3, IV).

2-6 METHYL-2 NAPHTOHYDROQUINONE-1,4 : ($C_{11}O_2H_{10}$)

2-6-1 Cristallisation -

La cristallisation est très délicate. La méthyl-2 naphtohydroquinone-1,4 préparée au laboratoire suivant la méthode de Fieser (1940) est un composé très facilement oxydable : il ne peut être cristallisé que dans la solution mère réductrice sous forme de fines aiguilles monocliniques de couleur blanche. Abandonnées à l'air celles-ci subissent une oxydation superficielle (léger bleuissement). Par contre, si le produit n'est pas cristallisé dans ces conditions, il se transforme rapidement par perte d'hydrogène en composé quinonique, le déplacement d'équilibre pouvant être suivi facilement par l'évolution de la couleur de la solution.

2-6-2 Maille, groupe spatial, informations -

Paramètres de la maille

$a = 13,50 \pm 0,02$ Å
$b = 4,49 \pm 0,02$ $\quad \beta = 104°$ $\quad V = 872$ Å^3
$c = 14,83 \pm 0,02$

Groupe spatial : $P2_1/c$

Densité calculée : $1,32_6$ pour 4 molécules dans la maille

F(000) = 368

Nombre de réflexions indépentantes retenues : 1325 (977 mesurées, 348 non mesurables). Nombre de réflexions dans la sphère de résolution du cuivre 1940 environ.

2-6-3 Positions atomiques -

	x/a	y/b	z/c
C(1)	0,3495	0,5532	0,2607
C(2)	0,3185	0,7390	0,3218
C(3)	0,2127	0,8051	0,3081
C(4)	0,1432	0,6784	0,2342
C(5)	0,1009	0,3605	0,0921
C(6)	0,1329	0,1770	0,0302
C(7)	0,2391	0,1101	0,0429
C(8)	0,3087	0,2311	0,1175
C(9)	0,2787	0,4219	0,1828
C(10)	0,1720	0,4854	0,1693
O(1)	0,4529	0,5021	0,2744
C(H3)	0,3949	0,8782	0,4068
O(4)	0,0386	0,7344	0,2184

Paramètres d'agitation thermique anisotrope

	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{13}	β_{12}	β_{23}
C(1)	42.10^{-4}	400.10^{-4}	62.10^{-4}	31.10^{-4}	147.10^{-4}	063.10^{-4}
C(2)	54	540	49	28	016	- 98
C(3)	51	602	02	25	204	-163
C(4)	48	514	62	41	-290	-153
C(5)	44	511	54	08	148	042
C(6)	61	594	64	20	-027	085
C(7)	50	646	72	28	204	081
C(8)	36	532	57	07	274	030
C(9)	46	397	50	31	-149	-035
C(10)	48	378	56	42	054	015
O(1)	29	579	92	20	17	185
C(H3)	65	789	61	07	- 52	134
O(4)	41	513	96	52	03	163

Amplitude et Orientation des éllipsoides d'agitation

		B	$q_{ix'}$	q_{iy}	q_{iz}
C(1)	1	7,8	0,589	-0,683	0,429
	2	0,3	0,741	0,669	0,048
	3	4,2	0,320	-0,289	-0,901
C(2)	1	8,9	0,405	0,721	-0,562
	2	9,1	0,628	-0,666	-0,401
	3	4,5	0,664	0,190	0,722
C(3)	1	5,5	0,018	0,753	-0,657
	2	2,7	0,249	-0,640	-0,726
	3	3,8	0,970	0,146	0,193
C(4)	1	5,5	0,939	0,461	0,770
	2	1,3	0,743	-0,668	-0,023
	3	4,3	0,504	0,584	-0,635
C(5)	1	6,9	0,582	0,765	-0,275
	2	0,0	0,797	-0,603	0,006
	3	4,9	0,162	0,224	0,960
C(6)	1	7,1	0,511	0,746	0,424
	2	1,8	0,819	-0,572	0,020
	3	5,8	0,259	0,338	-0,904
C(7)	1	6,5	0,174	-0,594	-0,784
	2	3,8	0,330	0,780	-0,530
	3	4,1	0,952	-0,137	0,273
C(8)	1	5,4	0,595	0,761	-0,257
	2	1,7	0,802	-0,580	0,139
	3	4,8	0,044	0,306	0,950
C(9)	1	4,8	0,520	0,204	0,829
	2	2,4	0,702	-0,654	-0,280
	3	3,4	0,484	0,729	-0,482
C(10)	1	5,0	0,682	-0,656	0,321
	2	1,5	0,714	0,691	-0,105
	3	3,9	0,154	-0,303	-0,940
O(1)	1	8,9	0,196	0,407	0,892
	2	2,2	0,835	0,407	-0,369
	3	3,4	0,515	-0,816	0,210
CH_3	1	8,2	0,261	-0,741	-0,607
	2	3,8	0,526	-0,429	0,739
	3	4,4	0,815	0,509	-0,284
O(4)	1	9,1	0,047	0,475	0,878
	2	2,0	0,998	-0,054	-0,030
	3	3,2	0,030	0,878	-0,476

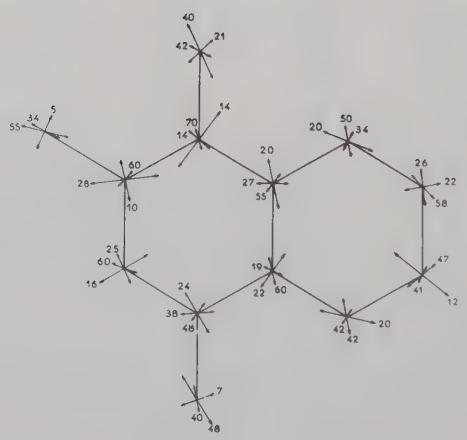


Figure 6.1 : Ellipsoides d'agitation thermique rapportés au plan moyen.

Les atomes d'hydrogène affectés d'un coefficient d'agitation thermique de 3 $Å^2$ ont été calculés dans leurs positions présumées, à 1 Å des atomes de carbone sp^2 ou des oxygènes en position 1 et 4; dans ce dernier cas, nous avons choisi les positions les plus favorables à l'établissement des liaisons hydrogène intermoléculaires.
Le facteur de reliabilité final est R = 0,09.

2-6-4 Configuration moléculaire - Distances et angles

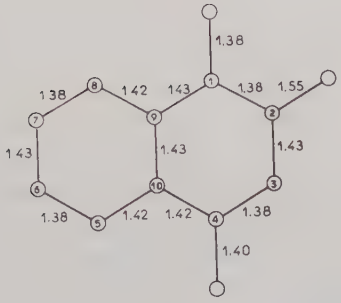


Figure 6.2 : Distances interatomiques (Å).

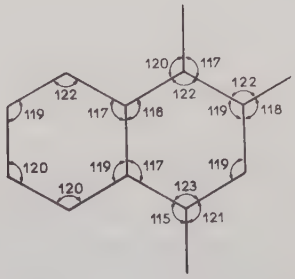


Figure 6.3 : Angles de liaisons(°).

Les distances interatomiques et les angles de liaison sont très semblables à ceux de la molécule de naphtalène. La présence des substituants hydroxyle et méthyle ne perturbant pas de façon sensible la symétrie du noyau, mais tend à allonger les longueurs de liaison du naphtalène (0,02 Å maximum).

Les distances C-OH sont très peu différentes : ce sont celles observées généralement dans les polyphénols.

La distance C-CH_3 de 1,55 Å peut paraître longue en regard de celles observées dans les dérivés méthylés du benzène, du naphtalène et de l'anthracène. Il faut cependant considérer que, les atomes d'hydrogène du groupe CH_3 n'ayant pas été placés, cette distance définit l'intervalle séparant le carbone du cycle du centre de gravité du groupement (*).

(*) Il est fortement probable que le groupe méthyle ne "tourne" pas librement mais à une orientation privilégiée telle que les distances des hydrogènes du groupement méthyle aux hydrogènes les plus proches de la molécule ou des molécules voisines soient maxima.

Plan moyen des cycles et écarts des atomes à ce plan

$$0,247\,x + 0,790\,y - 0,560\,z' - 0,797 = 0$$

C(1)	$-0,01_8$	C(8)	$0,00_3$
C(2)	$0,01_3$	C(9)	$-0,00_4$
C(3)	$0,01_4$	C(10)	$-0,01_4$
C(4)	$-0,00_5$	O(1)	$0,04_2$
C(5)	$-0,00_4$	C(H3)	$0,00_0$
C(6)	$0,00_4$	O(4)	$-0,01_5$
C(7)	$0,01_1$		

La molécule de méthyl-naphtohydroquinone est sensiblement plane. On remarque cependant que l'atome d'oxygène O(1) voisin du groupement méthyle s'écarte du plan des cycles de plus de 0,04 Å : cette valeur est significative et traduit l'effet stérique du groupement méthyle. C'est un phénomène général dans toutes les structures décrites où le noyau naphtoquinonique ou naphtalénique est substitué en position 2 par un groupe CH_3 ou un atome d'halogène.

2-6-5 Relations entre molécules

Distances intermoléculaires les plus courtes

O(4,I)....	O(4,III-b)	= 2,73 Å
O(1,I).....	O(1,III+a-b)	= 2,76
O(4,I).....	C(4,III)	= 3,36
O(4,I).....	C(5,I+b)	= 3,59
O(4,I).....	C(4,III-b)	= 3,68
O(4,I).....	C(5,III)	= 3,78
O(4,I).....	C(10,III)	= 3,80
O(4,I).....	C(3,III-b)	= 3,84
O(4,I).....	C(6,II+b)	= 4,06
O(4,I).....	C(3,III)	= 4,19
O(1,I).....	C(8,III+a)	= 3,39
O(1,I).....	C(1,III+a-b)	= 3,48
O(1,I).....	C(H3,I-b)	= 3,61
O(1,I).....	C(1,III+a)	= 3,76
O(1,I).....	C(H3,III+a-b)	= 3,80
O(1,I).....	C(9,III+a)	= 4,00
O(1,I).....	C(9,III+a-b)	= 4,38
C(H3,I)....	C(H3,II+a+2b+c)	= 3,62
C(5,I).....	C(5,II+b)	= 3,58
C(3,I).....	C(7,IV)	= 3,89

C(H3,I).....	C(7,IV)	= 3,92 Å
C(H3,I).....	C(7,IV+b)	= 3,98
C(H3,I).....	C(8,IV+b)	= 3,98
C(7,I).....	C(2,IV-c)	= 4,01
C(5,I).....	C(6,II)	= 4,04
C(3,I).....	C(6,IV)	= 4,29
C(3,I).....	C(7,IV)	= 4,30
C(3,I).....	C(6,IV+b)	= 4,37
C(3,I).....	C(9,I+b)	= 3,57
C(10,I).....	C(10,I+b)	= 3,61
C(3,I).....	C(10,I+b)	= 3,65
C(2,I).....	C(9,I+b)	= 3,66
C(1,I).....	C(8,I+b)	= 3,67
C(4,I).....	C(5,I+b)	= 3,68
C(9,I).....	C(7,I+b)	= 3,69
C(10,I).....	C(6,I+b)	= 3,69
C(H3,I).....	C(1,I+b)	= 3,69
C(2,I).....	C(8,I+b)	= 3,72
C(4,I).....	C(6,I+b)	= 3,74
C(2,I).....	C(1,I+b)	= 3,81

Projections de la structure

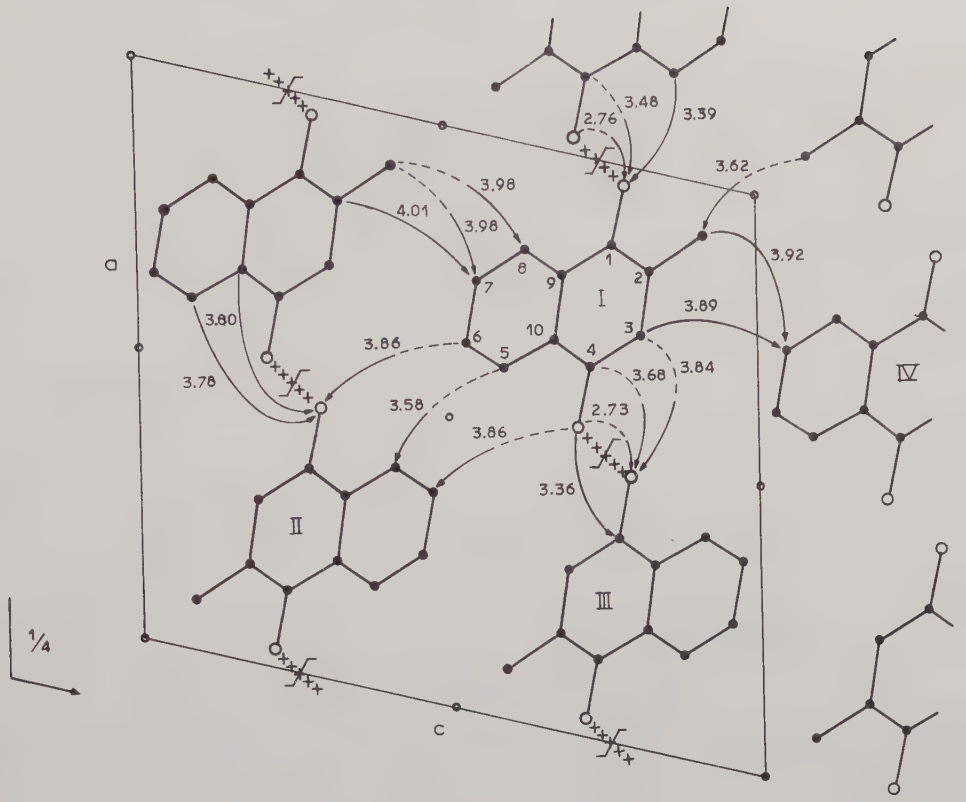


Figure 6.4 : Projection parallèlement à [010] .
——— Distances entre molécules de type (I)-(II)
- - - - - Distances entre molécules de type (I)-(II-b)

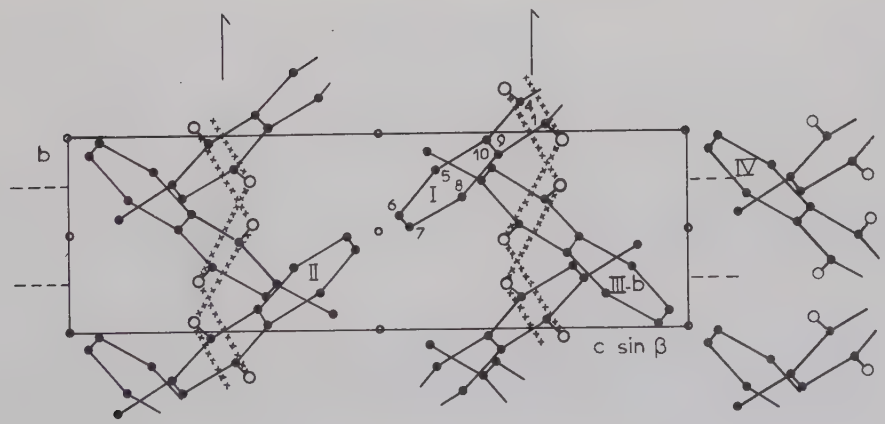


Figure 6.5 : Projection parallèlement à [100] .

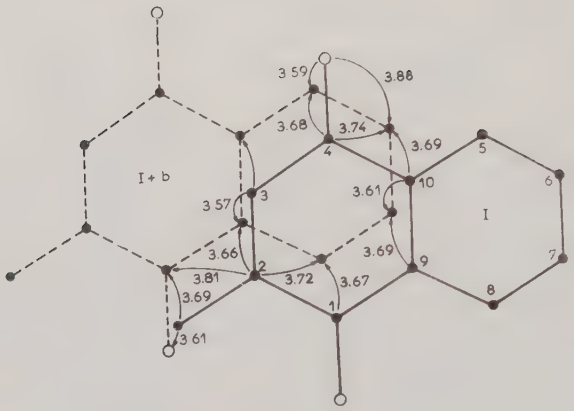


Figure 6.6 : Projection de 2 molécules parallèles sur le plan moyen de l'une d'elles et distances les plus courtes (Å).

Commentaires

Les distances intermoléculaires très courtes entre atomes d'oxygène des groupements hydroxyles, homologues par l'axe hélicoidal, caractérisent des liaisons hydrogènes; les liaisons observées entre les oxygènes en position 1 et les oxygènes en position 4 sont identiques (2,73 et 2,76 Å) : le groupement CH_3 n'influe pas sur les possibilités qu'ont les groupes OH de former des liaisons (*).

La courte distance 3,39 Å séparant l'oxygène O(1,I) du carbone C(8,II+a), la disposition des atomes C(8) H(8) et O(1) semblent indiquer une liaison à caractère hydrogène.

Il n'existe pas d'autres distances intermoléculaires courtes dans cette structure : les plus faibles (3,58 Å et 3,62 Å) intéressent les carbones C(5) des molécules (I) (II+b), les groupes méthyles des molécules (I) (II+a+2b+c). Si des liaisons orientées s'établissaient, elles ne pourraient intéresser que ces atomes ou groupements; ceci n'est pas probable: dans le premier cas, la distance carbone-carbone est supérieure à la somme des rayons de Van der Waals; dans le second, bien que les molécules soient à peu près coplanaires (écart 0,70 Å) et la distance CH_3-CH_3 très inférieure à la somme des rayons de Van der Waals, couramment admise (-0,40 Å environ) pour CH_3 , il y a simplement contact (chapitre 3,IV).

(*) Les atomes d'hydrogène des groupes hydroxyles en position 1 et 4 sont situés de part et d'autre du plan moléculaire; les liaisons covalentes OH font un angle avec ce plan (14°).

2-6-6 Organisation de la structure -

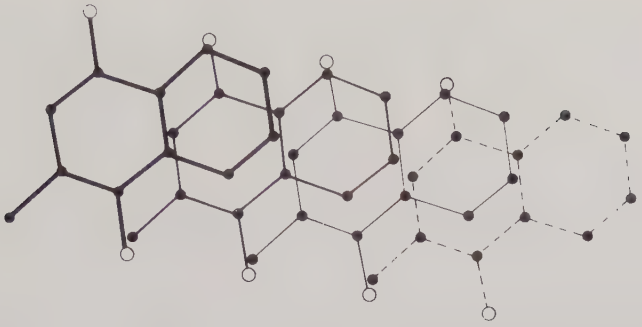


Figure 6.7 : Empilement des molécules parallèles.

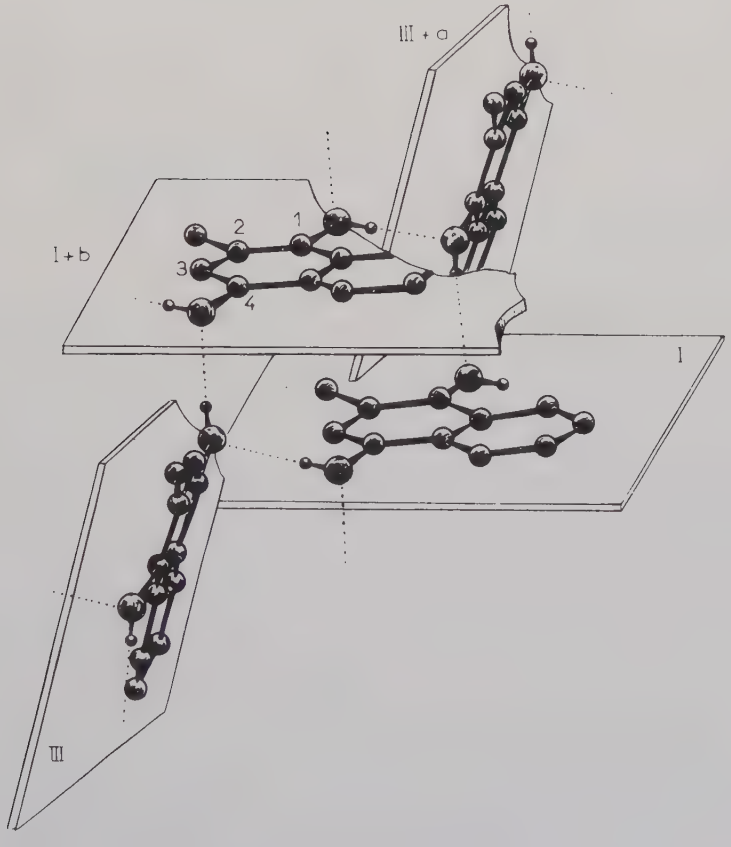


Figure 6.8 : Enchainements moléculaires.

Commentaires

Les contacts de Van der Waals carbone-carbone ne s'observent qu'entre molécules parallèles homologues par la translation b . Le type de superposition dans les empilements de direction [010] est représenté figure 6.6. La distance entre les plans moyens des molécules est 3,55 Å.

Les liaisons hydrogène OH...O relient deux empilements autour des axes délicoidaux pour former des feuillets moléculaires parallèles au plan (001). Les molécules homologues par l'axe font entre elles un angle de 75°.

Aucune autre liaison forte ne se distingue pour assurer la cohésion entre les feuillets parallèles. Les seuls contacts à mentionner sont dans la direction [101], entre deux groupements méthyles centrosymétriques et les groupements HC(5) et HC(6). Comme précédemment nous devons expliquer la cohésion du cristal (point de fusion 181°) à partir du principe d'assemblage compact (chapitre3,IV).

QUATRIEME PARTIE

INTERPRETATION ET DISCUSSIONS

CHAPITRE PREMIER

SUR LA STEREOCHIMIE DES MOLECULES

1-1 CYCLE PARAQUINONIQUE : NAPHTOQUINONE et BENZOQUINONE -

Nous ne pouvons étudier efficacement la stéréochimie des molécules de vitamine K et antivitamine K, dérivées de la naphtoquinone-1,4 que si nous connaissons parfaitement le noyau naphtoquinonique.

L'affinement de la structure cristalline de la naphtoquinone a été poussé suffisamment loin (R=0,07) pour que nous puissions considérer les positions atomiques connues avec une bonne précision : les liaisons à 0,01 Å près, les angles à 0,5°. La structure de la parabenzoquinone a été déterminée,à l'état cristallin par diffraction des rayons X (Trotter 1960) avec une précision du même ordre à l'état gazeux par diffraction électronique (Swingle 1954) avec une précision apparemment plus faible. On peut regretter que l'anthraquinone-1,4 (Alléaume 1962) n'ait pas fait l'objet d'un travail analogue pour autoriser une comparaison plus générale et plus significative.

Parallèlement, des calculs de chimie théorique (Berthier, Pullmann et Pontiss 1952, Deschamps 1955) ont été développés sur ce couple de composés. Ils nous indiquent que l'enchainement O(1) C(1) C(2) C(3) C(4) O(4) de la naphtoquinone doit être très proche de l'enchainement correspondant de la benzoquinone. Nous rapportons ci-dessous les diagrammes établis à partir de la méthode des orbitales moléculaires pour les deux composés et le groupement carbonyle sur chaine saturée :

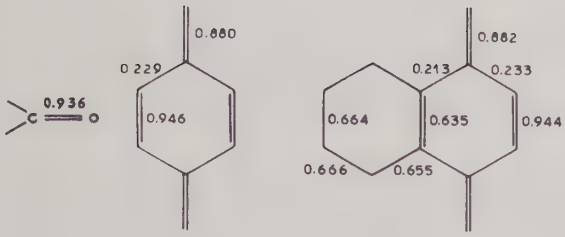


Figure 4.a : Indices de liaison mobile.

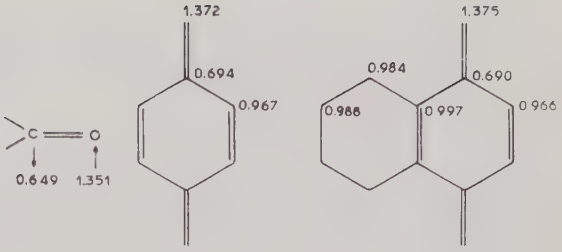


Figure 4.b : Charges.

Aux indices de liaison mobile correspondent des longueurs de liaison carbone-carbone. Nous avons utilisé l'échelle de correspondance de Coulson; à titre indicatif nous avons ajouté les valeurs que l'on obtiendrait dans la systématique de Pauling (*).

Benzoquinone	Coulson	Pauling	RX (± 0,008 Å)	Dif.Elec.
C(1)-C(2)	1,48 Å	$1,45_5$ Å	1,48 Å	1,49 Å
C(2)=C(3)	1,34	$1,34_0$	1,32	1,32
C=O			1,22	1,23
Naphtoquinone	**Coulson**	**Pauling**	**RX (± 0,01 Å)**	
C(1)-C(2)	1,48 Å	$1,45_5$ Å	1,48 Å	
C(2)=C(3)	1,34	$1,34_0$	1,31	
C=O			1,23	

On peut considérer que dans l'étroite limite des erreurs expérimentales l'analyse cristallographique et les calculs de chimie théorique montrent que les liaisons envisagées sont identiques dans la benzoquinone et la naphtoquinone.

(*) Il est bien entendu que seule la première valeur est à considérer.

La distance C(2)-C(3) de 1,31 Å est très courte, plus courte que celle de la double liaison dans l'éthylène (1,339 Å) ou le butadiene (1,334 Å). Les distances C(1)-C(2) et C(3)-C(4) de 1,48 Å sont très exactement la valeur théorique de la liaison simple calculée par Dewar et Schemeising (1959) dans les systèmes conjugués; c'est aussi la valeur de la liaison observée dans le butadiene.

La distance carbone-oxygène de 1,23 Å suggère diverses observations :

- elle est légèrement plus longue que celle d'une double liaison $\rangle$ C=O attachée à un enchainement saturé. Parmi les résultats les plus récents citons :

  - 1,19 Å dans l'anhydride succinique (Ehrenberg 1965),
  - 1,21 Å dans la cyclohexane-1,4 dione (Mossel et Romer 1964)

- elle est très différente de celle de la simple liaison $\rangle$ C-OH : 1,43 Å dans les alcools,

- dans un cycle résonant la longueur de la liaison C=O est très variable; les valeurs s'inscrivent entre 1,19 et 1,27 Å, mais cette dernière limite correspond déjà très vraisemblablement à un état tenant compte d'un hydrogène partiellement délocalisé.

Si l'on admet que 1,19 A représente la longueur de la double liaison C=O pure, la valeur observée dans les paraquinones (1,23 Å) exprime le degré de résonance des carbonyles avec le cycle. Etant donné que la longueur de la liaison C(2)=C(3) est plus courte que celle d'une double liaison (1,335 Å), il ne parait pas douteux que ce raccourcissement significatif soit en rapport avec l'allongement également significatif des groupes carbonyles en position para sur le cycle.

Cette proposition semble confirmer par la structure cristalline du chloranile (Chu et Jeffrey 1962) : à la valeur C=O de 1,19 Å correspond la valeur C(2)-C(3) de 1,34 Å attendue.

Ce résultat de l'observation n'est pas prévu par les méthodes de calcul de la chimie théorique :
il suggère que les liaisons C=O en position 1,4 produisent une "localisation" des électrons π dans la liaison C=C (Trotter, 1960).

Nous remarquerons que l'influence du noyau quinonique sur le cycle benzénique accolé est négligeable, ce dernier conservant son caractère aromatique. La valeur moyenne trouvée pour les distances carbone-carbone (1,39 Å) est identique à celle que l'on pourrait obtenir à partir des indices de liaison de la molécule isolée (1,39 Å d'après Coulson).

1-2 SUBSTITUTION EN POSITION 2 SUR LE NOYAU QUINONIQUE -

Une hypothèse de l'activité vitaminique repose, nous l'avons vu en première partie, sur les possibilités d'énolisation des groupements carbonyles en position 1 et 4 sur le noyau naphtoquinonique, en relation avec l'existence d'un équilibre entre formes tautomères.

L'antagonisme vitamine K — antivitamine K parait être lié à la substitution de l'atome d'hydrogène en position 2 sur le cycle quinonique : la substitution par un halogène confère à la naphtoquinone une action antivitaminique K, la substitution par le groupement CH_3 une action vitaminique K.

Les descriptions des molécules d'antagonistes que nous avons donné dans la partie précédente soulignent que la capacité à l'énolisation est fonction de la nature du substituant. Cela semble, à première vue, donner raison à ces deux propositions en même temps.

1-2-1 Substitution par un halogène -

1-2-1-1 Brome -

Les longueurs des liaisons carbonyles C(1)=O(1) et C(4)=O(4) sont très différentes : 1,19 et 1,24 Å. Cette dissemblance est significative. Elle est d'ailleurs prévue par le diagramme moléculaire théorique (Deschamps 1955 *) ou $\nu_{c=o}$ est la fréquence d'absorption infra-rouge et $p_{c=o}$ l'indice de liaison mobile :

	$\nu_{c=o}(CH\,Cl_3)$	$p_{c=o}$
C(1)-O(1)	1668 cm^{-1}	0,881
C(4)-O(4)	1682	0,887

(*) " Le choix des paramètres relatifs aux divers substituants comporte une très grande part d'incertitude et l'abaissement de la symétrie des molécules par introduction de substituants rend moins aisé la résolution de l'équation séculaire....".

Il convient d'être prudent pour l'interprétation des chiffres donnés et de leur accorder essentiellement une valeur indicative : " Nous n'avons pas introduit dans les calculs les intégrales de recouvrement nécessaires pour la correction habituelle de non orthogonalité des orbitales atomiques.....".

Le spectre d'absorption IR montre que la bande de fréquence $\nu_{c=o}$ 1674 cm^{-1} de la naphtoquinone est dédoublée en deux bandes de fréquence très proches l'une de l'autre. Mais contrairement à notre observation, les calculs de l'auteur précité prévoient que la liaison carbonyle la plus longue doit être plus proche de l'atome de brome. Des calculs plus récents auraient montré que ces résultats sont érronés et permis de conclure à un raccourcissement effectif de la liaison C(1)=O(1) (Deschamps, communication privée).

La double liaison C(2)=C(3) de longueur 1,36 Å s'est allongée d'une façon significative. Le calcul de l'indice de liaison mobile montrerait plutôt que, s'il y a modification de cette liaison, ce serait dans le sens d'un accroissement de l'indice.

On pourrait objecter que la molécule théorique est à l'état fondamental et que nos mesures intéressent une molécule à l'état cristallin. Il ne semble pourtant pas que la molécule cristalline soit très différente de la molécule gazeuse l'exemple déjà cité de la benzoquinone est frappant à cet égard. On peut ajouter l'exemple du naphtalène étudié par diffraction des Rayons X (Cruickshank 1957) et diffraction électronique (Bastiansen, Alminnengen, Dyvik 1961).

Figure 5 : Longueurs de liaisons du naphtalène.

A notre sens il n'y a d'ailleurs pas plus grande différence à identifier molécule fondamentale et molécule cristalline que molécule fondamentale et molécule dissoute dans un solvant polaire : l'effet du solvant existe mais il est faible.
On peut ajouter que le champ cristallin ne modifie pas de façon appréciable la stéréochimie des molécules; une preuve en est apporté, entre autres, par la méthyl-2 amino-3 naphtoquinone-1,4 (Gaultier et Hauw 1966) où les 2 molécules indépendantes ne sont pas significativement différentes, bien que leur environnement et les liaisons intermoléculaires soient très différents.

Nous reviendrons sur cet intéressant problème en fin de chapitre.

1-2-1-2 Chlore -

L'analyse cristallographique de la chloro-2 naphtoquinone-1,4 n'a pas été faite, les cristaux que nous avons obtenu dans divers solvants étant toujours micromaclés.
Cependant les spectres d'absorption infra-rouge et le diagramme moléculaire sont connus :

	$\nu_{c=o}$ ($CHCl_3$)	$P_{c=o}$
C(1)-O(1)	1668 cm^{-1}	0,880
C(4)-O(4)	1684	0,889

Ces résultats sont une répétition des précédents : l'analogie des fréquences d'absorption des groupes carbonyles et des indices de liaison conduit à penser que le chlore joue un rôle très semblable à celui du brome. Nous pouvons donc admettre pour le dérivé chloré une structure électronique proche de celle du dérivé bromé.

Il est intéressant de constater que dans le chloranilela substitution des 4 hydrogènes de la benzoquinone par 4 atomes de chlore provoque un raccourcissement des liaisons C=O à 1,19 Å et que cette substitution, ne détruisant pas la symétrie de la molécule, les liaisons C=O ne sont pas dissemblables. Elle produit également un allongement de la liaison C(2)=C(3) de la benzoquinone.

Confirmation de l'analogie chlore-brome est fournie par les bromo-2 et chloro-2 amino-3 naphtoquinone-1,4 (Gaultier et Hauw, 1965) où les liaisons C(1)-O(1) et C(4)-O(4) présentent une analogie frappante.

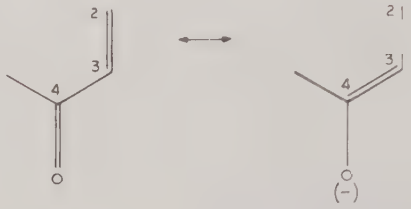
	Chloro-2	Bromo-2
C(1)=O(1)	1,21 Å	1,23 Å
C(4)=O(4)	1,22 Å	1,24 Å

On remarque, toutefois que la disparité entre les C=O d'une même molécule est très faible comparée au cas précédent; nous attribuons cet effet à l'influence du groupement NH_2 en position 3.

1-2-1-3 Conclusions -

Si l'on tient pour assurés l'allongement du groupe C=O (+ 0,05 Å) placé en position 4 et l'allongement de la liaison C(2)=C(3) (+ 0,05 Å) sous l'effet

de substitution d'un halogène en position 2, nous devons nous attendre à une forte polarité de l'oxygène du carbonyle résultant de la résonance des structures :



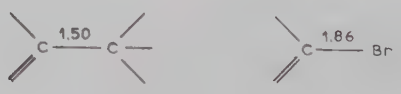
Parallèlement, la distance C-Br plus courte que celle d'un brome à un enchainement saturé (-0,05 Å), la liaison C=O très nettement raccourcie par rapport à la naphtoquinone (-0,04 Å), l'angle C(1) C(2) Br de 115°, pourraient indiquer une résonance dans le demi-cycle O=C — C⁄Br.

Ceci permettrait d'expliquer les interactions moléculaires de la bromo-2 naphtoquinone par un transfert de charges entre atomes de brome d'une molécule et oxygène O(4) d'une autre molécule (Chapitre 2, IV).

1-2-2 Substitution par le groupement méthyle -

Certains travaux ont mis en évidence un fréquent " isomorphisme" méthyl-halogène; celui-ci se traduit dans de nombreux composés où méthyle et halogène sont en position symétrique, par un "retournement" de la molécule. Citons pour mémoire la chloro-2 méthyl-3 naphtoquinone ou la bromo-2 méthyl-3 naphtoquinone (Breton 1964, 1965).

Mais si ce phénomène s'observe fréquemment, il n'est absolument pas général; une objection importante à son existence peut être la différence des encombrements:



- Groupement méthyle et halogène jouent un rôle très différent dans la structure électronique de la molécule. Malheureusement la méthyl-2 naphtoquinone-1,4, ne cristallise pas mieux que la chloro-2 naphtoquinone-1,4 (micromacles). Il nous faut donc tirer de la littérature des renseignements d'ordre théorique et cristallographique.

1.- En théorie il est admis que l'effet inductif du substituant produit un transfert de charges électriques entre les carbones sp^3 et sp^2; cela se traduit par un raccourcissement de la liaison $\geqslant C-CH_3$ à 1,50 Å au lieu de 1,54 Å et un léger allongement des liaisons C-C voisines dans le cycle.

2.- Cependant il semble que le groupement méthyle a assez peu d'influence sur les liaisons. Pour illustrer ceci nous avons rapporté les résultats de l'analyse cristallographique du benzène (Cox 1958), du toluène (Keidel 1953) (influence nulle sur les liaisons d'un cycle), de la thymine (Gerdil 1961) (action identique sur les deux carbonyles; nous ne rapporterons pas la structure de l'uracile (Parry 1954) qui ne semble pas avoir été analysée avec une précision suffisante).

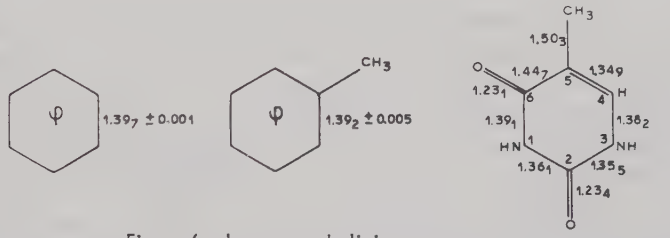


Figure 6 : Longueurs de liaisons.

Sur ce dernier exemple, on peut remarquer d'ailleurs que le groupement méthyle n'entraine pas une dissemblance des deux carbonyles en position 2 et 6.

3.- Si nous considèrons le couple naphtohydroquinone-méthyl naphtohydroquinone (compte tenu des réserves faites dans l'analyse cristallographique du premier terme (*)), le noyau n'est pratiquement pas perturbé par la substitution par le groupement méthyle. Tout au plus peut-on remarquer qu'elle s'accompagne d'un léger raccourcissement de la longueur de liaison C-OH en position 1. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer que ces écarts soient significatifs.

4.- Pour le phtiocol nous admettrons que le groupement méthyle n'a pas davantage d'influence, ni sur le noyau, ni sur les liaisons carbonyles.

(*) voir page 62.

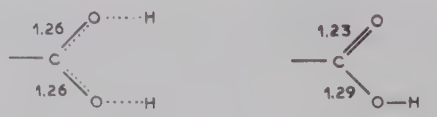
1-3 CETONISATION - ENOLISATION -

Le problème est posé dans les séries de la naphtohydroquinone et de l'hydroxy-naphtoquinone et aussi parce que l'une des hypothèses envisagées par les biochimistes est que l'activité vitaminique ou antivitaminique K est liée à la possibilité d'énolisation du groupe C=O en position 1.
Faisons le point des données cristallographiques à ce sujet. On peut, semble-t-il, distinguer 3 types de liaisons carbone-oxygène :

- La longueur de la liaison C=O, pour un oxygène doublement lié à un cycle, varie entre 1,19 et 1,24 Å suivant le degré de résonance avec le cycle.
- La longueur de la liaison C-OH est voisine de 1,46 Å dans les alcools primaires ou 1,40 Å dans les alcools secondaires (sucres); sur un cycle, le groupement hydroxyle entre en résonance et la longueur de la liaison varie de 1,40 Å (phénols, Shéringer 1963) à 1,35 Å (tétrahydroxybenzoquinone, Klug 1965).
- Des longueurs intermédiaires (entre 1,27 et 1,35 Å) correspondent à une tendance plus ou moins prononcée à l'énolisation. En fait, ce cas ne parait exister que lorsque la molécule présente une possibilité de tautomérie. Cette liaison C=O intermédiaire peut alors s'expliquer par une délocalisation plus ou moins complète de l'hydrogène qui, sur une même molécule, occuperait statistiquement (dans le temps) les deux sites qui lui sont offerts (*).

  Cette tautomérie cristalline est donc différente de celle que l'on trouve dans les solutions. En solution, on admet que les deux sortes de molécules peuvent avoir un temps de vie assez long et qu'il s'établit un équilibre entre elles; bien que ce soit difficile, il est quelquefois possible de les préparer séparément.
  Dans le cristal les deux formes ne pourraient coexister que si la structure comportait deux "molécules indépendantes". C'est le cas de l'isocytosine (Sharma et Mc Connel 1965).

(*) On peut rapprocher ce fait de la valeur 1,26 Å trouvée dans certains groupes carboxyliques d'acides (Higgs, Housty, 1966) qui semblent correspondre au cas où l'hydrogène de la liaison carboxylique n'est pas localisé, alors que la valeur 1,29 Å correspondrait au cas où l'hydrogène est bien localisé.



Actions du chlore et du méthyle

Chlore et méthyle exercent une action très différente sur le groupement OH voisin ainsi que le montrent les configurations moléculaires du phtiocol, de la chloro-hydroxy-naphtoquinone et de la méthyl-naphtohydroquinone.

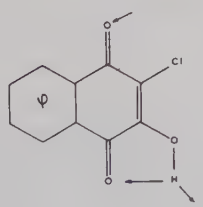
- La similitude des noyaux quinoniques de la naphtoquinone (p.33) et du phtiocol (p.40) est en tous points remarquable; les liaisons C-OH et C-CH_3 légèrement raccourcies à 1,36 et 1,50 Å, la liaison C(2)=C(3) légèrement allongée indiquent une faible résonance.

- Par contre le chlore (p.47) produit une perturbation importante de tout le noyau : en particulier les liaisons C(1)-C(2), C(1)-C(9), C(4)-C(10) se raccourcissent et le cycle benzénique se déforme légèrement. Mais le fait marquant est que les liaisons carbonyles s'allongent à 1,26 Å alors que la liaison C(3)-OH se raccourcit à 1,31 Å.

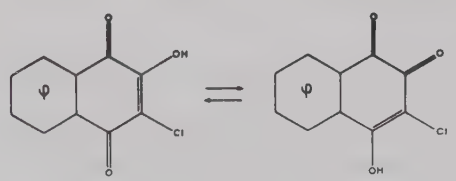
  Nous croyons voir là un exemple de tautomérie cristalline :
  l'hydrogène se répartirait statistiquement entre les oxygènes O(1), O(3) et O(4).

Cette délocalisation de l'hydrogène pourrait s'effectuer dans le cristal par les liaisons H inter et intramoléculaires (I). Cette hypothèse suggère que la tautomérie en solution pourrait être, aussi, rendue possible par le substituant Cl : la délocalisation s'effectuerait par l'intermédiaire d'un enchainement de liaisons H partant des oxygènes d'une molécule et aboutissant aux oxygènes d'une autre molécule (par l'intermédiaire des molécules d'eau). On sait que les molécules d'eau se fixent sur les C=O par leur hydrogène, sur les C-OH soit par leur hydrogène (du coté du doublet libre de l'oxygène de OH), soit par leur oxygène (du coté de l'hydrogène de l'énol) (*).

La tautomérie évoquée par les chimistes et traduite par l'équilibre classique (II) des formes nahtoquinoniques 1,4 et 1,2 ne peut être retenue, du moins à l'état cristallin : elle n'expliquerait pas l'allongement simultané des deux liaisons carbonyles.



(I)

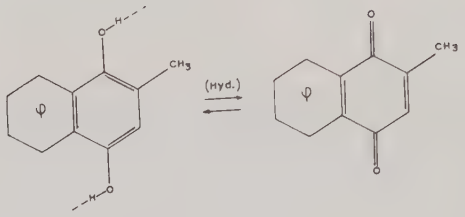


(II)

- La méthyl-naphtohydroquinone, qui est et ne peut être que diol dans le cristal, s'oxyde facilement en solution acqueuse ou alccolique (ou dans l'organisme) pour former la méthyl-naphtoquinone.

(*) C'est du moins les liaisons de solvatation qui se réalisent dans les hydrates cristallins; il n'y a aucune raison de penser qu'elles se réalisentdifféremment en solution.

Dans notre esprit, l'équilibre en présence d'eau



est un véritable équilibre de céto-énolisation avec captation (sur les liaisons hydrogène de solvatation) des hydrogènes par les molécules d'eau ou réaction sur un oxydant.
Dans les conditions normales de solubilisation (oxygène dissous) l'équilibre serait déplacé très fortement vers la droite.
Réciproquement en substituant Cl à CH_3 on ne ferait que favoriser un transfert des hydrogènes en sens inverse, des molécules d'eau vers les carbonyles.

1-4 CYCLE BENZENIQUE -

Jusqu'à maintenant nous avons envisagé les interactions des substituants halogène et méthyle sur les liaisons C=O, C-OH, C(2)=C(3). Nous n'avons parlé du cycle benzénique que pour faire remarquer qu'il interferait faiblement sur le cycle quinonique de la naphtoquinone.

On constate qu'il est très symétrique dans les composés méthylés, phtiocol et méthyl-naphtohydroquinone dont le squelette moléculaire se rapproche beaucoup de celui du naphtalène (ceci confirme le rôle peu actif du groupe CH_3), mais qu'il cesse de l'être dans les composés halogénés.

1-5 REMARQUES SUR LES DEFORMATIONS MOLECULAIRES OBSERVEES -

1.- Déformations dûes à un halogène -

Les déformations moléculaires les plus importantes affectent les dérivés présentant un substituant fortement électronégatif en position 2 :

- la bromo-2 naphtoquinone;
- la chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone

Il n'apparait pas que ces importantes déformations traduisent les imprécisions nécessairement liées à la présence d'un atome de numéro atomique élevé : les différences observées dépassent notablement l'ordre de grandeur de la déviation standard provoquée par la présence de cet atome; elles sont d'ailleurs plus importantes pour le dérivé chloré que pour le dérivé bromé. (*)

(*) Dans le chloranile, en dépit de la présence de 4 atomes de chlore, le squelette de la benzoquinone n'est pas déformé.

Ajoutons que l'analyse de la bromo-2 naphtoquinone a été effectuée deux fois sans que l'on puisse noter une variation dans les déformations observées.

2.- Les effets de champ cristallin -

Dans la théorie de Kitaigorodskij (1965) sur la stabilité thermodynamique des cristaux organiques (exposée dans le chapitre 3) s'introduit la notion de potentiel d'atomes neutres : les calculs faits jusqu'ici montrent que les forces intermoléculaires n'excèdent pas 10^{-7} dynes.

La structure moléculaire est un équilibre entre forces du champ cristallin et forces covalentes intramoléculaires : du calcul précédent, Kitaigorodskij déduit que les déformations introduites par les forces intermoléculaires sont négligeables et probablement à la limite de l'erreur en radiocristallographie.

Cela signifie que la configuration de la molécule cristalline est très voisine de celle de la molécule libre et justifie nos remarques précédentes sur la benzoquinone, le naphtalène, la méthyl-2 amino-3 naphtoquinone ou sur les dérivés symétriques (naphtoquinone et naphtohydroquinone) (voir note p.82).

Dans ces conditions, si l'on admet que les erreurs expérimentales ont été réduites au minimum, les déformations sont causées uniquement par les forces intramoléculaires. En particulier, la présence de l'atome d'halogène introduit des "anomalies" nettement localisées dans les noyaux.

CHAPITRE II

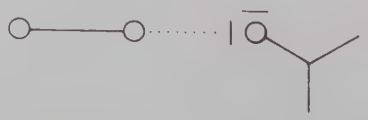
SUR LES LIAISONS DIRIGEES DE FAIBLE ENERGIE

2-1 LIAISONS PAR TRANSFERT DE CHARGES -

2-1-1 Conditions d'existence -

La notion de liaison par transfert de charges, née de l'étude de certains complexes d'addition moléculaires s'est enrichie progressivement d'exemples de nature différente. Il n'existe pas d'interprétation théorique très satisfaisante du phénomène; cependant, on peut prévoir qu'une liaison de ce type s'établira entre atomes accepteurs d'électrons d'une molécule (molécule acide de Lewis) et atomes donneurs d'une autre molécule (molécule basique de Lewis).

1.- Hassel et Roming (1962) ont cherché à mettre en évidence les possibilités d'existence de telles liaisons dans de nombreux composés d'addition et dégagé les règles simples de l'arrangement moléculaire associé à ces liaisons : la liaison peut s'établir entre une molécule d'halogène (accepteur) et un porteur de doublet (donneur); du côté de l'accepteur la liaison est approximativement dans l'axe de la molécule halogénée, du côté du donneur la liaison présente la "direction attendue de l'orientation des orbitales des doublets d'électrons non liés du donneur avant la formation de la liaison par transfert de charges". C'est vraisemblablement une liaison faible.



2.- La liaison peut s'établir entre le substituant halogéné X d'une molécule organique et l'atome donneur (C, N, O) d'une autre molécule. Les mêmes règles peuvent être prévues. En particulier, l'angle formé par la direction de la liaison C-X et de la liaison par transfert de charges doit être faible; la longueur de la liaison ne doit pas excèder la valeur attendue pour "un contact de Van der Waals"; autour de l'atome donneur les liaisons sont dans la direction des orbitales des doublets non liés.

3.- La liaison peut exister entre molécules d'une même sorte contenant à la fois des atomes accepteurs et des atomes donneurs d'électrons :
Groth et Roming (1962) signalent qu'une liaison de ce type doit être envisagée dans le bromure d'oxalyle(distance O...Br de 3,27 Å alors que la somme des rayons de Van der Waals est de l'ordre de 3,35 Å, angle C-Br...O de 169°); Barnighausen (1963) signale un fait identique dans la n-bromo-phényl sydnone(distance O...Br de 3,16 Å, angle C-Br...O de 170°). De tous les accepteurs, le brome donne semble-t-il les liaisons les plus caractérisées; par contre la participation de l'atome de chlore à de telles liaisons parait plus discutable.

2-1-1 Liaisons Brome....Oxygène -

La présence de deux atomes d'oxygène et d'atomes d'halogène laisse à penser que les paraquinones halogénées sont des molécules favorables à l'établissement de telles liaisons. Il semble cependant que celles-ci n'existent indiscutablement que dans la bromo-2 naphtoquinone-1,4, ou les règles citées précédemment sont respectées (voir p.58).
L'arrangement des atomes O(4,IV-c) et Br(I) est défini comme suit :

L'atome d'oxygène O(4) de la molécule (IV-c) s'écarte très sensiblement du plan moyen des cycles (écarts 0,12 Å) pour tendre à rejoindre le plan de la molécule (I) (écart 0,25 Å); de la même façon, l'atome de brome de la molécule (I) s'écarte de 0,04 Å du plan des atomes de carbone pour se rapprocher du plan de la molécule (IV-c). L'angle C(2)-Br...O(4) est de 170°, l'angle C(4)-O(4)...Br de 131°. La distance O(4)...Br de 3,11 Å est inférieure à la somme des rayons de Van der Waals.

Dans le chapitre précédent (p.84), nous avons souligné l'importance des formules ioniques pour ce composé. Le défaut de charges électriques de l'atome de brome et la forte polarité de l'oxygène confèrent à ces deux atomes les caractères d'un accepteur et d'un donneur d'électrons.
La bromo-2 naphtoquinone remplit donc toutes les conditions pour l'existence de telles liaisons par transfert de charges.

On peut remarquer que les dérivés chlorés de la naphtoquinone que nous avons étudiés (chloro-2 hydroxy-3, chloro-2 amino-3 naphtoquinone) se signalent par l'absence de liaisons de ce type. Dans le bromo-2 amino-3 naphtoquinone une liaison par transfert de charges semble exister mais être beaucoup plus faible que celle observée ici. Dans tous ces composés existent des liaisons hydrogène fortes du type OH...O et NH...O : les liaisons hydrogène fortes se forment de préférence aux liaisons par transfert de charges plus faibles. Leurs points de fusion plus élevés que ceux de la bromo-naphtoquinone montrent le rapport des forces de ces deux sortes de liaison :

	Bromo-amino-naphtoquinone : 207°C
Bromo naphtoquinone : 131°C	Chloro-amino-naphtoquinone : 190°C
	Chloro-hydroxy-naphtoquinone : 215°C

2-1-3 Liaisons Carbone.... Oxygène -

Dans beaucoup de structures à noyau quinonique existent des liaisons par transfert de charges entre atome d'oxygène et atome de carbone (*). Ce type polaire d'interactions conduit à des distances interatomiques beaucoup plus faibles que celles trouvées dans les molécules associées par contact de Van der Waals; l'atome d'oxygène du groupement carbonyl s'approche de l'atome de carbone sp^2 de la molécule voisine à peu près le long de l'axe polaire de l'orbitale π liée au carbone; la distance O...C est plus courte que la somme des rayons de Van der Waals (3,10 Å).

Dans les composés naphtoquinoniques ici étudiés, bien qu'elles soient orientées dans les directions attendues, les distances O...C sont trop longues pour admettre l'existence de telles liaisons :

Naphtoquinone	O(4,I).... C(8,II)	= 3,54 Å
	O(1,I).... C(6,II+a)	= 3,55
Phtiocol	O(3,I).... C(10,I+b)	= 3,43 Å
Chloro-hydroxy-naphtoquinone	O(3,I).... C(3,I+b)	= 3,52 Å

(*) tetrahydro-parabenzoquinone (Klug, 1965)
chloranile(Chu, Jeffrey, 1962)
quinhydrone (Sakurai, 1965)

2-2 LIAISONS CH...O ET CH...Cl -

2-2-1 Conditions d'existence des liaisons CH...O de type hydrogène -

Le rôle des liaisons de type CH...O a été dévoilé par l'étude des composés puriques et pyrimidiques. D'une étude systématique entreprise par June Sutor (1962-1963) on peut dégager certaines règles qui sont, en partie, celles des liaisons hydrogène classiques OH...O et NH...O.

a) S'il y a liaison, la distance H...O est inférieure à la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes (2,6 Å environ).

b) La liaison covalente C-H fait avec la direction C...O un angle notable (de 15° environ).
J. Sutor fait remarquer qu'il en est de même dans les liaisons OH...O et OH...N. De nombreux exemples confirment le caractère général de cette non-linéarité de la liaison hydrogène : chaque fois que l'hydrogène a pu être localisée par diffraction des rayons X ou par diffraction des neutrons, les angles AH...Y et HA...Y sont en moyenne de 170° et de 15° respectivement, mais peuvent atteindre 140° et 24° (diméthyl-glioxyme NH...O). Elle émet l'hypothèse que "l'atome d'hydrogène est probablement attiré vers l'orbitale du doublet de l'atome accepteur".

c) "Le groupe CH est probablement activé par d'autres atomes ou groupes d'atomes produisant une ionisation partielle de l'atome d'hydrogène". Ceci intervient principalement : "dans les structures cristallines des molécules hétérocycliques mais quelquesfois dans celles de composés contenant des atomes dont les différences d'électronégativité sont dûes à un système de doubles liaisons conjuguées".

2-2-2 Existence de liaisons CH...O et CH...Cl dans les séries naphtoquinonique et naphtalénique -

2-2-2-1 Bromo-naphtoquinone -

Les interactions peuvent être envisagées entre l'atome de carbone C(3,III+a) et l'atome d'oxygène O(4,I).

C(3)...O(4) = 3,25 Å
H(3)...O(4) = 2,34

C-H...O = 150°
H-C...O = 20°
H...O..C = 10°

C(4)-O(4)...H = 124°

L'atome d'hydrogène (*) est supposé placé à 1 Å de l'atome C(3) et selon la bissectrice extérieure de l'angle C(2) C(3) C(4).
Si l'on admet la forte polarité de l'oxygène O(4) et avec J. Sutor, l'activation du groupe HC(3) par suite de la conjugaison, il n'est pas douteux que l'interaction entre HC(3) et O(4) soit une liaison hydrogène.
On remarque que l'oxygène O(4) est également lié par transfert de charges à un atome de brome : la disposition de ces deux liaisons dans des directions qui font 124° et 131° avec l'axe C(4)-O(4) semble indiquer celles des orbitales et des doublets libres.

Le cas de l'atome d'oxygène O(1) est très différent en dépit de la courte distance O(1,I+b)... C(6,IV-c). L'interaction serait définie de la façon suivante :

C(6)...O(1) = 3,32 Å	C(6)-H...O = 115°	C(1)-O(1)...H = 134°
H(6)...O(1) = 2,56 Å	H-C(6)...O = 34°	
	H...O...O(6) = 31°	

Ces données s'écartent d'une façon très significative des valeurs prévues pour une liaison à caractère hydrogène. Entre C(1)=O(1) et C(4)=O(4) il y a une notable différence de longueur : la liaison O...HC, par les orbitales non liées de l'oxygène, ne peut s'établir semble-t-il si la liaison C=O est courte, une liaison C=O courte ne pouvant être très polaire (Pullman, 1964).

2-2-2-2 Naphtoquinone -

Une interaction CH...O du type liaison hydrogène semble exister entre l'oxygène O(4) de la molécule (I) et le groupe HC(3) de la molécule (II-b). L'arrangement est défini de la façon suivante :

C(3)... O(4) = 3,60 Å	C(3)-H(3)... O(4) = 163°	C(3)...O(4)...H(3) = 5°
H(3)... O(4) = 2,67 Å	H(3)-C(3)... O(4) = 12°	C(4)...O(4)...H(3) = 117°

Ces valeurs satisfont aux définitions données par J.Sutor. Si la distance de 2,67 Å entre oxygène et hydrogène suggère une liaison relativement faible, on remarque qu'il existe deux liaisons couplées associant les molécules en bimères.

Il ne semble pas y avoir d'autres interactions CH...O du type de liaison hydrogène : le tableau suivant décrit les contacts les plus courts autour de O(1) et O(4) de la molécule (I).

Molécule III+a		Molécule IV	
C(2)..... O(1)	= 3,33 Å	C(7)..... O(1)	= 3,34 Å
H(2)..... O(1)	= 2,60 Å	H(7)..... O(1)	= 2,74 Å
C(2)-H(2).....O(1)	= 126°	C(7)-H(7).... O(1)	= 119°
H(2)-C(2).....O(1)	= 39°	H(7)-C(7).... O(1)	= 45°
C(2)...O(1)...H(2)	= 15°	C(7)...O(1).. H(7)	= 16°
C(1)-O(1).....H(2)	= 124°	C(7)-O(1).... H(7)	= 133°

(*) Dont la position n'a pu être déterminée à partir des données de la diffraction.

Molécule III+a-b		Molécule III-c	
C(8)..... O(1)	= 3,59 Å	C(6)..... O(4)	= 3,37 Å
H(8)..... O(1)	= 2,65	H(6)..... O(4)	= 2,65
C(8)-H(8).....O(1)	= 156°	C(6)-H(6)....O(4)	= 135°
H(8)-C(8).....O(1)	= 16°	H(6)-C(6)....O(4)	= 33°
C(8)....O(1)...O(1)	= 8°	C(6)...O(4)..H(6)	= 12°
C(1)-O(1).....H(8)	= 116°	C(4)-O(4)....H(6)	= 150°

Ces valeurs s'écartent d'une façon significative des caractéristiques prévues pour une liaison hydrogène CH...O. Il apparait cependant, que ces contacts correspondent à des interactions encore importantes : sans eux s'expliquerait difficilement, la cohésion du cristal entre les "ensembles" de molécules parallèles distants de $\frac{c}{2}$ (voir page 38).

Il est remarquable que l'atome d'oxygène O(1,I) et les 3 atomes d'hydrogène les plus proches se répartissent sur les sommets d'un tétraèdre, à peu près régulier. L'oxygène est situé à 1,69 Å au dessus du plan des hydrogènes et la liaison C(1)=O(1) est à peu près perpendiculaire à ce plan.

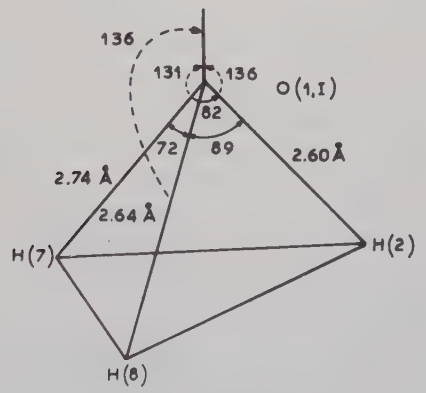


Figure 7 : Arrangement des atomes d'oxygène et d'hydrogène.

2-2-2-3 Phtiocol -

1.- Une condition analogue peut être tirée de la considération des distances intermoléculaires entre l'oxygène O(1) de la molécule (I) et les atomes C(7) et C(8) de la molécule (II+a+c).

C(7).... O(1)	= 3,34 Å	C(8).... O(1)	= 3,29 Å
H(7).... O(1)	= 2,75	H(8).... O(1)	= 2,65
C(7)-H(7)..... O(1)	= 117°	C(8)-H(8)..... O(1)	= 122°
H(7)-C(7)..... O(1)	= 46°	H(8)-C(8)..... O(1)	= 42°
H(7)....O(1)..... C(7)	= 17°	H(8)....O(1).... C(8)	= 16°
C(1)-O(1)..... H(7)	= 123°	C(1)-O(1)..... H(8)	= 85°

Comme précédemment ces données s'écartent d'une façon très significative des valeurs prévues pour une liaison hydrogène. Cependant, les enchainements moléculaires du type (I, II+a+c, I+b, II+a+c+b...) ne peuvent se faire que par ces liaisons du type CH...O au voisinage des axes hélicoidaux.

On remarquera ici que les atomes H(7) et H(8) sont à peu près équidistants de O(1).

2.- La participation du groupe méthyle à des liaisons CH...O a aussi été envisagée par J. Sutor (1963) : dans ce cas l'atome d'hydrogène, participant au contact, est probablement dirigé vers l'orbitale du doublet de l'atome d'oxygène.

Dans la structure du phtiocol il apparait que le groupe méthyle en position 2 joue un rôle en assurant la cohésion, dans la direction [101], des empilements moléculaires (I), (I+c) et (II+c). En effet, la seule relation apparente entre les molécules (I) et (II+c) est un contact CH_3...OH (C...O(4) = 3,43 Å); les atomes d'hydrogène de cette structure n'ont pas été placés avec certitude, aussi ne peut-on donner au tétraèdre méthyle qu'une orientation hypothétique; celle que nous imaginons (fig.8), correspond à l'orientation la plus favorable en régard des atomes d'oxygène des molécules voisines.

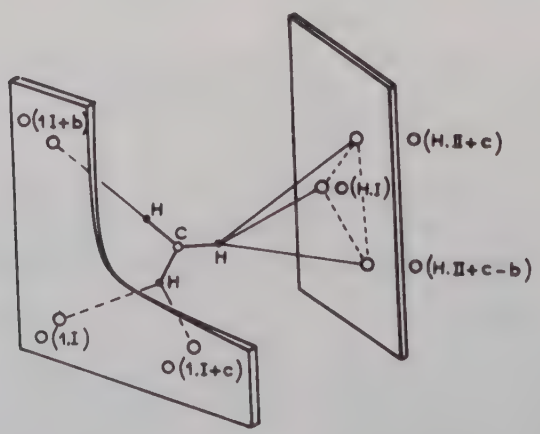


Figure 8 : Orientation des tétraèdres méthyl.

2-2-2-4 Chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone -

1.- Liaisons CH...O

Les relations entre l'oxygène O(4) et l'hydroxyle O(H) de la molécule (I) et les carbones des molécules voisines sont définies comme suit :

Molécule II

C(8).... O(4) = 3,40 Å
H(8).... O(4) = 2,75
C(8)-H(8)..... O(4) = 124°
H(8)-C(8)..... O(4) = 41°
C(8)....O(4)..... H(8) = 15°
C(4)-O(4)..... H(8) = 133°

Molécule II+b

C(8).... O(4) = 3,31 Å
H(8).... O(4) = 2,54
C(8)-H(8)..... O(4) = 134°
H(8)-C(8)..... O(4) = 33°
C(8)....O(4)..... H(8) = 3°
C(4)-O(4)..... H(8) = 123°

Molécule I

C(6)....O(3) = 3,45 Å
H(6)....O(3) = 3,07
C(6)-H(6).....O(H) = 103°
H(6)-C(6).....O(H) = 59°
C(6)....H(6).....O(H) = 18°
C(3)-O(H)..... H(6) = 163°

Molécule I-b

C(6).... O(3) = 3,90 Å
H(6).... O(3) = 3,15
C(6)-H(6).....O(H) = 132°
H(6)-C(6).....O(H) = 36°
C(6)....H(6).....O(H) = 12°
C(3)-O(H)..... H(6) = 111°

Ces valeurs ne satisfont pas aux définitions de la liaison CH...O données par J. Sutor. Cependant la position de l'oxygène O(4,II) par rapport aux deux hydrogènes les plus voisins est telle que ces derniers se trouvent dans la direction des orbitales de ses doublets libres. On peut donc penser que ces contacts ont valeur de liaisons faibles : ce sont celles qui assument la cohésion du cristal dans la direction [010] .

Les relations de OH(3) avec les CH(6) des molécules voisines paraissent plus lointaines : les valeurs 3,07 et 3,15 Å, nettement supérieures à un contact de Van der Waals entre hydrogène et oxygène, suggèrent que les contacts sont très faibles et, semble-t-il, insuffisants pour assurer les enchainements des piles de molécules (I) et (II+a).

2.- Liaison CH...Cl

Des contacts plus étroits entre molécules peuvent être recherchés dans les proximités Cl(II+a+b)...HC(7,I); l'arrangement est défini de la façon suivante :

C(7).....Cl(2) = 3,92 Å
H(7).....Cl(2) = 2,94
C(7)-H(7).....Cl(2) = 170°
H(7)-C(7).....Cl(2) = 7°

La distance chlore-hydrogène inférieure à la somme des rayons de Van der Waals, l'alignement presque rigoureux CH...Cl plaident en faveur de l'existence d'une telle liaison. Nous n'hésitons pas à comparer cette liaison CH...Cl à une liaison hydrogène analogue à NH...Cl, de même que J.Sutor la liaison CH...O à une liaison analogue NH...O.

On remarque que les distances interatomiques dans le cycle benzénique sont régulières sauf C(7)-C(8). L'atome C(7) est justement celui impliqué dans le contact : à l'allongement de cette liaison correspond, peut-être, la possibilité d'admettre le caractère électronégatif de C(7). C'est un cas très semblable que nous avons rencontré dans la bromo-2 naphtoquinone et pour lequel nous avons conclu à l'existence d'une telle liaison CH...O de type hydrogène.

2-2-2-5 Méthyl-naphtohydroquinone -

Une liaison à caractère hydrogène semble exister entre le groupe CH en position 8 de la molécule (III+a) et l'oxygène O(1) de la molécule (I). L'arrangement est défini de la façon suivante :

C(8)....O(1) = 3,39 Å	C(8)-H(8)....O(1) = 150°	C(8)...O(1)...H(8) = 9°
H(8)....O(1) = 2,50	H(8)-C(8)....O(1) = 21°	C(1)-O(1).....H(8) = 139°

Ces valeurs satisfont aux conditions posées par l'existence d'une liaison.

Cette proposition est confirmée, semble-t-il, par la répartition des liaisons autour de l'oxygène O(1). Les atomes d'hydrogène des groupes hydroxyles, alignés sensiblement avec les oxygènes homologues, ne peuvent occuper que deux positions possibles : la liaison covalente CH peut être presque dans le plan moléculaire ou presque perpendiculaire à ce plan.

Bien que les hydrogènes n'aient pas été placés avec certitude, c'est la première orientation que nous retenons comme plus favorable à l'établissement des liaisons : la liaison CH...O et les deux liaisons OH...O se répartissent de façon très sembla-

ble autour de l'oxygène O(1),comme on peut le vérifier sur la figure ci-dessous :

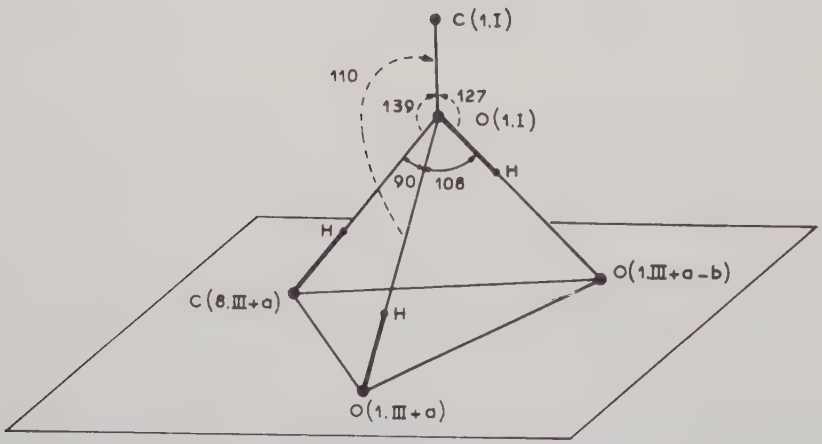


Figure 9 : Arrangement des atomes d'oxygène et d'hydrogène.

2-3 LIAISONS HYDROGENE OH...O -

Les liaisons hydrogène rencontrées au cours de cette étude se manifestent soit entre molécules différentes,soit à l'intérieur d'une même molécule. Elles s'établissent entre groupe hydroxyle et oxygène d'un groupe carbonyle ou entre un groupement hydroxyle et l'oxygène d'un autre groupement hydroxyle.

2-3-1 Phtiocol et chloro-hydroxy-naphtoquinone -

Pour le dérivé méthylé de courtes distances (2,67 et 2,79 Å) s'observent entre O(4,I) et O(H,I), O(4,I) et O(H,II-b); pour le dérivé chloré, de courtes distances s'observent (2,64 et 2,75 Å) entre O(4,I) et O(H,I), O(1,I) et O(H,II). Ces longueurs sont celles des liaisons hydrogène dans la glace (2,76 Å), les monoiques à chaine courte (2,73 Å), les dioiques saturés à longue chaine (2,65 Å).

Pour ces homologues, il semble que l'hydrogène du groupement OH doit participer simultanément à une liaison intra-moléculaire et une liaison intermoléculaire.

Craven et Takei (1964) ont mis en évidence de telles liaisons "bifides" (*) dans l'acide violurique monohydraté : par diffraction des rayons X et par diffraction neutronique, ils ont déterminé avec certitude la position de l'atome d'hydrogène et ont constaté que les liaisons OH pouvaient faire avec la direction oxygène-oxygène un angle de 34°. Ces auteurs admettent que lorsque l'angle O...O...O est de l'ordre de 60° et les distances O...O compatibles avec la liaison hydrogène, on est en présence de liaisons bifides. Des écarts du même ordre peuvent être envisagés ici.

Bien que dans le présent travail les atomes d'hydrogène n'aient pas été placés, confirmation de notre hypothèse de liaisons bifides est apportée par l'étude du spectre d'absorption infra-rouge de ces composés à l'état solide : deux bandes d'absorption établissent indiscutablement l'existence de deux liaisons hydrogène, ce que l'on peut vérifier sur le diagramme ci-après (fig.10b et 10 c).

Les liaisons intermoléculaires sont pratiquement confondues avec l'intersection du plan des deux molécules liées; dans le phtiocol, ces plans font un angle de 83°, dans le dérivé chloré de 35° (IIIème partie).

Ces deux composés, qui sont des antagonistes, se différencient par la possibilité qu'ont les oxygènes des groupes carbonyles de donner des liaisons hydrogène : dans le dérivé méthylé un seul oxygène, dans le dérivé chloré les deux oxygènes participent à de telles liaisons; dans ce dernier cas la suggestion d'un atome d'hydrogène partiellement délocalisé peut justifier que les liaisons affectent les trois atomes d'oxygène.

2-3-2 Méthyl-naphtohydroquinone et naphtohydroquinone -

Dans le dérivé méthylé la présence du groupe CH_3 ne perturbe absolument pas la symétrie de l'arrangement moléculaire, les deux liaisons hydrogène formées par les oxygènes O(1) et O(4) étant les mêmes (2,72 et 2,74 Å). L'oxygène est approximativement trigonal.

Dans le dérivé non substitué, compte tenu de la symétrie du groupe, les deux liaisons sont rigoureusement identiques (2,78 Å).

Comme dans les naphtols et les phénols les liaisons OH...O se distribuent autour des axes hélicoidaux pour former des feuillets moléculaires. Dans les deux cas l'atome d'oxygène du groupe OH n'est jamais dans le plan moléculaire et fait un angle faible avec celui-ci :

dans la naphtoquinone, les deux liaisons covalentes OH sont d'un même côté du plan et font avec lui un angle de 14°,

dans la méthyl-naphtohydroquinone les deux liaisons sont de part et d'autre du plan et font un angle de 27°.

(*) "Bifurcated bonds"

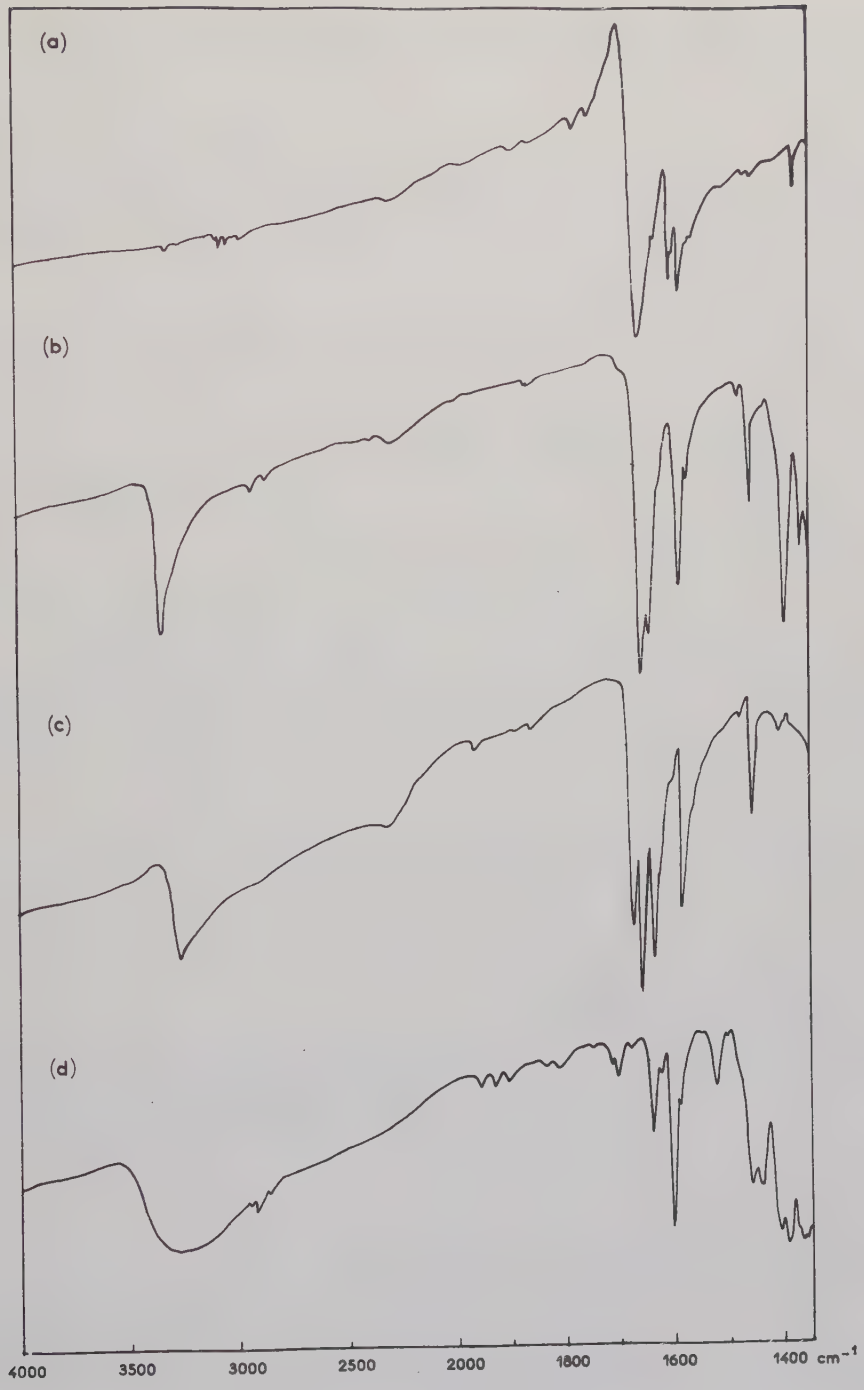


Figure 10 : Spectres d'absorption Infra-Rouge :

a) Naphtoquinone
b) Phtiocol
c) Chloro-2 Hydroxy-3 Naphtoquinone
d) Méthyl-Naphtohydroquinone

Remarques sur les spectres d'absorption Infra-Rouge présentés

Les positions des atomes d'hydrogène participant aux liaisons n'ont pas été recherchées au cours de l'analyse cristallographique. De telles liaisons sont prévisibles par suite des faibles distances entre les atomes d'oxygène; elles sont confirmées par les points de fusion élevés et aussi par l'étude par spectroscopie infrarouge des composés à l'état solide et en solution.

A notre connaissance aucune étude infra-rouge n'a été réalisée sur ces composés. Les seuls corps étudiés sont la benzoquinone, l'hydroquinone, la naphtoquinone et certains de leurs dérivés. La plupart des études portent sur des composés en solution dans divers solvants et ne permettent pas de déduire des conclusions sur la nature des liaisons intermoléculaires.
Nous avons donc enregistré les spectres d'absorption à l'état solide, en suspension dans le fluorolube entre 1400 et 4000 cm^{-1} et, pour la chloro-hydroxy-naphtoquinone et le phtiocol, en solution dans $CHCl_3$ et CCl_4.

L'étude des liaisons hydrogène est rendue difficile par suite de la conjugaison du groupement C=O avec le cycle. On peut cependant, par comparaison, tirer des conclusions d'après l'allure et la position des bandes de vibration de valence ν_{OH}, $\nu_{C=O}$; l'attribution des bandes δ_{OH} et γ_{OH} nécessiterait une étude beaucoup plus longue sortant des limites de notre travail. Les observations les plus intéressantes sont les suivantes :

Naphtoquinone : la bande relativement fine et intense vers 1660 cm^{-1} a été attribuée par Deschamps (1955) à la vibration de valence du carbonyle ($\nu_{C=O}$).

Méthyl-Naphtohydroquinone :

Du fait de la dissymétrie moléculaire, on aurait pu s'attendre à deux bandes d'absorption ν_{OH}; en fait, nous n'en observons qu'une très large dans la région de 3300 cm^{-1}; elle correspond aux liaisons H relativement fortes citées précédemment.

Phtiocol et chloro-hydroxy-naphtoquinone :

1.- Dans une étude portant sur de nombreux composés quinoniques, Deschamps a montré que l'existence de liaisons hydrogène abaissait la fréquence de vibration des carbonyles. On observe :

- pour le phtiocol, deux bandes (par suite de l'assymétrie de la molécule) fines et intenses sur le spectre du composé en solution à 1663 et 1657 cm^{-1} abaissées à 1655 et 1643 cm^{-1} si le composé est à l'état solide.

- pour la chloro-hydroxy-naphtoquinone, deux bandes fines sur le spectre du composé en solution à 1668 et 1644 cm^{-1} abaissées à 1659 et 1636 cm^{-1} si le composé est à l'état solide; dans ce dernier cas on observe une bande supplémentaire à 1672 cm^{-1}.

Le déplacement des bandes est caractéristique dans les deux cas de l'existence de liaisons hydrogène.

2.- La comparaison des spectres en solution et à l'état solide, dans la région de 3000 cm^{-1}, confirme l'existence de liaisons "bifides". On observe :

- pour le phtiocol, une bande en solution à 3420 cm^{-1} abaissée à 3335 cm^{-1} à l'état solide, une bande très large et peu intense vers 2300 cm^{-1} n'existant qu'à l'état cristallin.

- pour la chloro-hydroxy-naphtoquinone, une bande en solution à 3390 cm^{-1} abaissée à 3260 cm^{-1} à l'état solide, une bande très large et peu intense vers 2300 cm^{-1} n'existant qu'à l'état cristallin.

On peut raisonnablement penser qu'à la première correspond la liaison de chélation, à la seconde la liaison intermoléculaire.

3.- Les observations supplémentaires que l'on peut faire sur les spectres sont d'interprétation délicate.

Les halogènes déplacent les bandes C=O vers les hautes fréquences, les substituants électropositifs tels CH_3 ou OH vers les basses fréquences (Deschamps 1955). Cette règle est aisément vérifiée sur le spectre du phtiocol puisque les effets dûs aux substituants et à la présence de liaisons H sont dans le même sens; elle l'est beaucoup moins dans le dérivé chloré ou les divers effets s'opposent.

La bande correspondant à la liaison OH de chélation est déplacée vers les basses fréquences, lorsqu'on passe de la solution au cristal : ceci confirme l'existence de liaisons intermoléculaires à l'état solide.

CHAPITRE III

LIAISONS DIRIGEES ET STRUCTURES CRISTALLINES

On peut étudier l'organisation d'un cristal en partant de deux points de vue différents :

- ou bien en dressant le tableau des distances intermoléculaires et en cherchant à expliquer la cohésion du cristal à partir des liaisons les plus courtes. Ce procédé d'analyse, adopté par la plupart des cristallographes, trouve sa justification dans la présence de liaisons orientées comme les ponts hydrogène; en l'absence de ces liaisons, on est amené à expliquer la cohésion à partir des quelques contacts les plus étroits : c'est implicitement ne donner qu'à ceux-ci valeur de liaisons orientées.

- ou bien en admettant que les molécules s'arrangent suivant une règle très générale qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas de liaisons orientées : la cohésion du cristal résulte, non pas de l'existence de telles ou telles liaisons, mais d'un effet coopératif lié à la tripériodicité du cristal (assemblage compact).

  Cette option, connue sous le nom de principe de "close packing", a été développée surtout par Kitaigorodskij.

3-1 LE PRINCIPE DE CLOSE PACKING -

Les cristaux organiques s'arrangent de telle manière que les molécules s'approchent pour former un assemblage aussi dense que possible.

3-1-1 Analyse géométrique -

Dans un premier temps la théorie s'est confondue avec l'analyse géométrique des arrangements moléculaires et groupes spatiaux possibles pour les composés organiques.

1 - Elle nécessite la définition de l'encombrement des molécules : les molécules sont limitées par les contours des atomes figurés par leurs "sphères de Van des Waals". Bien que les rayons de Van der Waals ne soient pas rigoureusement constants, les valeurs admises sont suffisamment universelles pour être affectées à n'importe quelle molécule (*).

2 - Pour être vérifiée, elle exige la figuration de tous les atomes de la molécule, en particulier celle des hydrogènes qui assurent la plupart des contacts mais dont la position n'est pas toujours déterminée par les rayons X.
Les molécules s'arrangeront de manière que les parties saillantes de l'une se placent en regard des parties rentrantes des autres (**). Le nombre de molécules ayant un ou plusieurs contacts avec cette molécule est dit nombre de "coordination" : un nombre de coordination de douze accompagne en général le caractère de close packing.

On peut définir la densité de l'assemblage moléculaire par un coefficient d'assemblage compact, quotient du volume de la molécule, au volume unitaire de la maille, les atomes étant figurés avec leurs rayons de Van der Waals :

$$K = Z \frac{V_M}{V_o}$$

Pour les composés aromatiques il varie de 0,60 à 0,80; la valeur la plus importante est obtenue pour le graphite (0,889).

Ce coefficient K dépend essentiellement de la forme de la molécule :

- il est d'autant plus élevé que la molécule est plus régulière; on calcule par exemple :

(*)

$R_H = 1,3$ Å $\quad R_C = 1,7$ Å
$R_O = 1,4$ A $\quad R_N = 1,5$ Å

(**) Nous rappelons ici que cette complémentarité, qui est une réalité dans beaucoup de structures cristallines, est une des hypothèses les plus fructueuses de la biochimie moléculaire.

0,722 pour l'anthracène
0,684 pour le phénanthrène
0,638 pour le triphényl-méthane

- d'une manière générale la compacité croit avec la grosseur de la molécule : en série aromatique avec le nombre de cycles condensés,
- les structures polymorphes d'un même composé présentent des compacités très voisines.

3 - Si le principe de close-packing est une condition générale pour les cristaux organiques, on doit pouvoir établir, à partir de la maille (dimensions et symétrie) et de l'encombrement moléculaire, la structure de l'un quelconque de ces composés. C'est un procédé de recherche qui peut devenir rentable dans la détermination des structures cristallines.
Il est même possible à partir de ce principe de prévoir à l'avance les dimensions de la maille et les symétries d'une structure cristalline.

3-1-2 Analyse thermodynamique -

Kitaigorodskij a tenté de traduire la condition de close-packing en termes d'énergie :

- l'enthalpie libre d'un cristal organique est la somme d'une composante moléculaire et d'une composante intermoléculaire,
- à un assemblage compact de molécules correspond la condition d'enthalpie libre minimum :

$$G_{minimum} \longrightarrow dG = 0$$

$$G_{cristal} = G_{mol} + G_{inter}$$

G_{mol} est fonction de la configuration électronique de la molécule.

G_{inter} est fonction de l'assemblage des molécules :

si p, q, r et α, β, γ, sont les positions du centre de la molécule et les angles des axes de la molécule avec les axes de référence et si l'on connait la symétrie du cristal,

$$G_{inter} = f(p, q, r, \alpha, \beta, \gamma)$$

1ère Approximation : $dG_{mol} = 0$

$G_{mol} = H_{mol} + E_{mol} - TS_{mol}$ $\left\{ \begin{array}{l} H_{mol} = \text{enthalpie de la molécule dans le cristal} \\ E_{mol} = \text{énergie de vibration des atomes dans la molécule.} \end{array} \right.$

Ecrire que G_{mol} est constant quel que soit l'état physique de la molécule suppose que :

- la configurations atomique est indépendante de l'assemblage,
- la molécule dans le cristal ne peut être déformée.

Ceci va à l'encontre de certaines idées souvent admises : quand les tensions qui s'exercent sur une molécule croissent, celle-ci se déforme, autrement dit : si H_{inter} croit, H_{mol} décroit.

2ème Approximation : a) $dG_{inter} = dH_{inter}$

$G_{inter} = H_{inter} + E_{inter} - TS_{inter}$ $\left\{ \begin{array}{l} H_{inter} = \text{enthalpie d'interaction} \\ E_{inter} = \text{énergie de vibration de la molécule} \end{array} \right.$

La partie vibrationnelle peut s'écrire :

$$(E-TS)_{inter} = kT \Sigma \text{ Log}(1-e^{-\frac{h\nu}{kT}}) \simeq kT \text{ Log } \frac{h\nu}{kT} \text{ (aux basses températures)}$$

$$= 6 \text{ RT Log } \frac{\theta}{T} - 2 \text{ RT } (\theta \text{ température de Debye} < 200°K)$$

La valeur de θ est tirée du "spectre de fréquences" des vibrations thermiques; celui ci dépend de l'arrangement moléculaire.

La condition de stabilité dans le cas général s'écrit donc :

$$dG = dH + 6 \text{ RT } \frac{d\theta}{\theta}$$

Au zéro absolu : $dG = dH$

b) Si l'enthalpie libre intermoléculaire est minimum (dG=0) l'enthalpie intermoléculaire est aussi minimum : (dH = 0) :

l'enthalpie correspond à la chaleur de formation d'un cristal moléculaire à partir d'un gaz moléculaire ($H_{formation} = H_{gazmol} - H_{cristal}$); Autrement dit la chaleur de formation du cristal moléculaire est maximum.

3ème Approximation

a) " Chaque atome peut être considéré comme la superposition d'un atome neutre universel et d'une charge électrique résiduelle X.e. placée au centre de l'atome", la valeur de cette charge est spécifique d'une molécule donnée.

L'énergie de réseau est la somme des énergies d'interaction de toutes les paires d'atomes prises sur deux molécules voisines :

$$H_{inter} = \Sigma H_{ik}$$

$$H_{ik} = \mu_{ik} - \frac{X_i X_k e^2}{r_{ik}} \text{ (entre deux atomes i et k)}$$

b) la composante électrostatique de l'énergie est faible ($\simeq$ 3 kcal/mol) devant $\Sigma \mu_{ik}$, énergie d'interaction des atomes neutres.

c) Dans ces conditions, l'énergie $H = \Sigma \mu_{ik}$ n'est fonction que de la distance r_{ik} entre atomes, et la position des molécules est fixée par les seules interactions d'atomes neutres.

Si l'introduction des seules interactions d'atomes neutres est justifiée, les fonctions potentielles μ_{ik} étant à peu près connues, on doit pouvoir établir la structure cristalline d'un composé donné.

C'est ainsi qu'il aurait été possible à Kitaigorodskij de prévoir la structure du naphtalène (*) avec une erreur n'excèdant pas 2 à 3° sur l'inclinaison par rapport aux axes.

3-1-3 Les résultats pratiques du principe de close-packing -

Si l'on ne précise pas à l'avance les dimensions de la maille cristalline, l'application du principe de close-packing aussi bien que la minimisation de l'énergie potentielle conduisent en général à des solutions multiples :

- Du point de vue géométrique, étant donnée la complexité des molécules organiques, on peut prévoir plusieurs modes d'assemblage de compacité comparable.

(*) En supposant à priori que le centre de symétrie de la molécule coincide avec le centre de symétrie du cristal et que les dimensions de la maille sont connues.

- Du point de vue thermodynamique les études sont à peine ébauchées; parmi les quelques cas étudiés (paraffines) il semble que l'on puisse mettre en évidence plusieurs minimums, c'est à dire plusieurs structures théoriques, sans pouvoir choisir, les "petites différences observées pouvant être de l'ordre des grandeurs négligées dans le calcul de l'énergie".

En conclusion :

1.- L'analyse des structures cristallines sur la base du principe de close-packing montre que les liaisons dirigées, comme les interactions électrostatiques ne sont pas, en général, assez fortes pour s'opposer à un assemblage compact.

2.- Dans son état actuel, cette méthode d'analyse présente le danger de minimiser le rôle des liaisons dirigées.

3-2 LIAISONS DIRIGEES ET COMPACITE -

3-2-1 Les liaisons dirigées jouent un rôle concurentiel par rapport aux liaisons non dirigées -

Les liaisons intermoléculaires dirigées les plus typiques sont les liaisons hydrogène; elles sont, cependant, relativement faibles, de l'ordre de 10 kcal/mol au maximum. Aussi leur qualité directionnelle est-elle moins absolue que celle des liaisons covalentes : si les angles de liaisons covalentes sont constants à 4 ou 5° près, les directions des liaisons hydrogène ne sont plus déterminées qu'à une dizaine de degrés près.

Nous pensons que les liaisons intermoléculaires dirigées ne jouent qu'un rôle concurentiel par rapport aux liaisons non dirigées (interactions d'atomes neutres) : quoique faibles et peu nombreuses elles acquièrent de l'importance du fait qu'elles sont localisées. Aussi, entre plusieurs solutions possibles de compacités comparables, la structure réelle est celle qui utilise au mieux les liaisons dirigées.

Cette prise de position ne va pas à l'encontre du principe de Kitaigorodskij. Il observe en effet que :

- ni les liaisons hydrogène, ni les moments dipolaires importants, n'introduisent de caractéristiques qui rendent incorrectes les règles du close-packing;

- l'énergie électrostatique, bien que composante faible (3 kcal) de l'énergie de réseau (20 kcal) peut intervenir dans le choix des minimums correspondants aux diverses solutions possibles : si l'on superposait la surface H_{neutre} à la surface H_{el} il pourrait y avoir interversion ou précision de certains minimums; le schéma ci-après montre comment la situation peut se présenter :

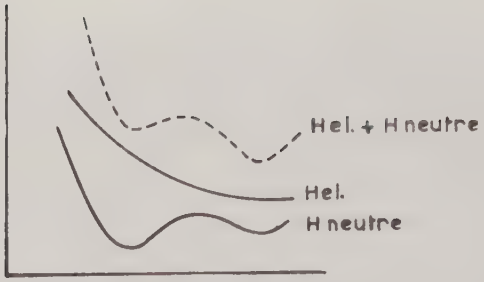


Figure 11 : Rôle de l'énergie électrostatique.

- en présence de liaisons hydrogène, Kitaigorodskij estime que l'on doit faire intervenir dans l'énergie de réseau leurs énergies de liaison, qui sont de l'ordre de 10 kcal par molécule au maximum : il faudrait minimiser la somme totale des énergies. Kitaigorodskij précise que cette étude doit être remise à plus tard, lorsque l'étude des énergies de réseau, sans liaisons hydrogène, sera plus avancée.

3-2-2 Les liaisons dirigées et le coefficient de compacité -

La solution qui met en valeur les liaisons dirigées est-elle plus compacte que les autres solutions possibles ? une réponse ne peut être donnée que par l'étude de chaque cas particulier. Cependant, si nous envisageons les composés à liaisons hydrogène (*) on peut semble-t-il distinguer 2 cas :

- si les liaisons dirigées sont assez nombreuses et assez fortes pour organiser un réseau rigide à 3 dimensions, la structure sera de type "ouvert" avec de nombreuses lacunes : le coefficient d'assemblage compact sera faible.

  C'est le cas de l'urée : K excède de très peu la valeur extrême 0,60 au dessous de laquelle on ne peut citer actuellement aucun cas de structure moléculaire.

- si elles sont peu nombreuses et ne peuvent organiser que des enchainements ou des polymères (les dimères par exemple), la compacité est proche de celle de composés voisins sans liaisons hydrogène, mais un peu plus forte (en général) à cause du resserement des molécules le long de ces liaisons.

(*) On adopte un volume nul pour les atomes d'hydrogène participant à la liaison, la distance entre les 2 atomes électronégatifs n'excédant pas la somme de leurs rayons de Van der Waals.

C'est le cas de la naphtohydroquinone : K = 0,72
comparée au naphtalène : K = 0,70
ou le cas de l'acide dodécanedioique : K = 0,75 (diacide en C(12))
comparé à l'acide laurique : K = 0,72 (monoacide en C(12))

3-2-3 Conclusion -

Lorsqu'il y a des liaisons dirigées, le mode d'assemblage réalisé dans la structure cristalline est celui qui satisfait au mieux ces liaisons.

Aussi, en analyse de structures cristallines, il faudra pratiquer deux méthodes :

1.- La méthode de close-packing, en ne perdant pas de vue que certains contacts intermoléculaires peuvent être interprétés comme des liaisons dirigées.

2.- La méthode des cristallographes (analyse des distances intermoléculaires), en n'oubliant pas que tous les contacts ne sont pas forcément des liaisons dirigées mais qu'ils peuvent aussi relever du champ des forces de London.

Pour reconnaitre l'existence certaine de liaisons dirigées, il faut dans les deux cas faire une étude de "structurologie comparée" : si les mêmes contacts (à peu près mêmes distances et mêmes angles) se retrouvent dans plusieurs structures du même composé ou de ses dérivés on pourra tenir ces contacts pour des liaisons dirigées.

3-3 LE STACKING (empilement) -

3-3-1 Définition -

On dit qu'il y a stacking moléculaire dans une structure lorsqu'elle contient des empilements de molécules parallèles et équidistantes :

- la distance des plans moléculaires est comprise entre 3,35 et 3,70 Å,
- deux molécules superposées se recouvrent sur une portion importante de leurs surfaces ,
- il résulte habituellement soit d'une translation du réseau, soit d'un centre de symétrie entre plans.

3-3-2 Le stacking est-il un moyen d'économiser l'espace ?

Il semble logique d'admettre que l'empilement des molécules plates comme les molécules cycliques, représente une économie d'espace. Cependant , cela ne semble vrai, que pour les grosses molécules polycycliques :

l'ovalène (10 cycles)
le coronène (7 cycles)
le benzpérylène (6 cycles)

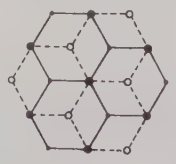
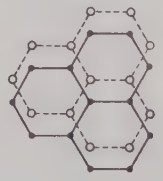
Par contre, le chrysène, l'anthracène, le naphtalène, le benzène présentent le type de structures dites "en chevrons", donc sans stacking.
Un cas intermédiaire est présenté par le pyrène (4 cycles) : les molécules sont couplées autour des centres de symétrie et les bimères formés sont assemblés en chevrons.

On peut supposer que le stacking est un moyen d'économiser l'espace uniquement pour les grandes molécules polycycliques dont le quotient épaisseur/surface $< 0,04$ Å^{-1}. Naturellement le cas le plus parfait est celui du graphite (e/s = 0) dont le coefficient de compacité est 0,889.

3-3-3 Le stacking résulte-t-il de liaisons dirigées normales aux cycles ?

Dans le graphite, le recouvrement présente une figure régulière : un atome de carbone sur deux est superposé à un atome du lit précédent, l'autre atome est superposé au centre d'un cycle. On peut parler dans ce cas de liaisons dirigées mettant en jeu la composante normale des orbitales π.

Si la structure du graphite répondait seulement à la condition du close-packing, on observerait un empilement du type (II) et non du type (I).

I   II

Dans les structures à "stacking", ce type de recouvrement graphitique est très rare, mais les liaisons C-C des cycles sont parallèles entre elles.
On peut penser, que les tensions latérales auxquelles sont soumises les molécules, du fait de l'interaction entre piles parallèles, déplacent les molécules en dehors des positions graphitiques sans pour autant les désorienter (translation sans rotation); le déplacement maximum de 0,80 Å ne représente qu'une déviation angulaire de 13°. De telles déviations, de l'ordre de 10°, sont courantes pour les liaisons intermoléculaires dirigées les plus classiques (liaisons hydrogène typiques).

3-3-4 Le stacking résulte-t-il d'une configuration électronique particulière des grandes molécules polycycliques ?

On pourrait l'admettre dans la mesure où ces modèles se rapprochent de la configuration électronique du graphite. Cet apparentement est un fait qui s'appuie sur les propriétés diamagnétiques ainsi que sur la coloration :
alors que les petites molécules sont incolores (benzène, naphtalène, anthracène et chrysène), les grosses molécules deviennent de plus en plus sombres avant d'arriver au noir opaque du graphite.

3-3-5 Quelle est la cause du stacking des petites molécules ?

Le stacking devient un caractère permanent de certaines petites molécules cycliques : les composés puriques (hétérocycles binuclaires), les composés pyrimidiques (hétérocycles mononucléaires) et pour ce qui nous concerne les composés de la naphtoquinone-1,4 et diols naphtaléniques.

Toutes les structures examinées ici, d'autres structures déterminées par nos soins (*), celles des composés coumariniques (hétérocycles binucléaires) - une vingtaine en tout - présentent des empilements, caractérisés par une équidistance de 3,5 Å en moyenne.

Si la cause de compacité maximale (qui pouvait être déterminante pour les molécules polycycliques beaucoup plus volumineuses) ne joue ici aucun rôle, on peut supposer que la possibilité de stacking des petites molécules, dérivées de la naphtoquinone-1,4 ou du diol naphtalénique correspondant, est liée :

- soit à une configuration électronique particulière, due à la présence des groupes carbonyles (ou carbohydroxyles) en positions 1,4 opposées;

- soit à un quelconque effet de "cycles potentiels" (**) :
  les liaisons C=O ou C-OH caractérisées par un oxygène sp^2 forment avec les hydrogènes fixés sur les carbones voisins les ébauches de 4 cycles accolés au noyau;

- soit à la diminution de la symétrie de la molécule :
  les C=O confèrent au noyau une symétrie 2.m, inférieure à la symétrie mmm du noyau naphtalénique.

a) Cette troisième possibilité semble devoir être éliminée

En effet, l'anthraquinone 9-10 présente une structure à stacking alors que l'anthracène a une structure en chevrons; cependant les deux molécules sont également symétriques (mmm) et placées dans les deux cas sur un centre de symétrie du groupe $P2_1/a$.

Nous remarquons pour ces deux structures les compacités différentes :

Anthraquinone 9-10 K = 0,765 (pour V_{mol} = 185 Å^3, V_{maille} = 483 Å^3)

Anthracène K = 0,722 (pour V_{mol} = 172 Å^3, V_{maille} = 476 Å^3)

(*) En collaboration avec C. Hauw

(**) Nous évoquons ici les cycles potentiels en rappel de la théorie pharmacodynamique de l'antagonisme par analogie structurale.

qui semblent montrer que le stacking permette un assemblage plus compact. Cependant, si l'on donnait à l'anthracène la structure de l'anthraquinone (en mettant les groupements CH à la place des groupements C=O) on obtiendrait une compacité de 0,715, presque identique à celle de la structure en chevrons. Il est peu probable que la structure en chevrons de l'anthracène se réalise pour un si faible gain d'espace :

si la structure de l'anthracène ne présente pas le stacking de l'anthraquinone c'est que la molécule n'a pas la configuration électronique adéquate ou les cycles potentiels indispensables.

b) La deuxième possibilité ne peut être retenue

Il n'existe pas d'autres structures cristallines formées de molécules naphtaléniques, à cycles potentiels, présentant des empilements.

c) Reste la première possibilité

les carbonyles en position 1,4 confèrent à la molécule une configuration électronique favorable au stacking.

S'il s'agit de configuration électronique uniquement, on doit pouvoir observer "des embryons de stacking" en dehors de toute condition d'assemblage compact cristallin, par exemple pour des petites molécules polycycliques en solution.
C'est ainsi que l'on interprête certaines associations moléculaires :

α) "bimères sandwich" aux faibles concentrations et agrégats du même type aux fortes concentrations de la rhodamine b et des thiasines mis en évidence par absorption U.V;

β) " excimères" du pyrène en solution, mis en évidence par spectre de fluorescence;

γ) " bimères" des composés puriques etc....

En conclusion :

Nous admettrons que le stacking des composés de la naphtoquinone-1,4 est dû à des "liaisons dirigées" plus ou moins normales au plan des cycles et que ces liaisons n'existent que par suite de la configuration éléctronique, que font apparaitre les carbonyles conjugués en positions opposées 1,4.

3-3-6 Quelle énergie mettent en jeu les liaisons de stacking ?

On a peu de renseignements sur le contenu énergétique de ces liaisons. Pullman, Claverie et Caillet (1965) ont fait des estimations basées sur le calcul des contributions des forces de London, des forces électrostatiques, qui sont de l'ordre de 10 à 20 kcal/mol pour des molécules couplées de purine distantes de 4 Å.

Ruff (1938) et Brennan (1952) ont fait une estimation du même ordre dans le cas du graphite pour une distance de 3,35 Å (10 à 20 kcal par atome-gramme).

Si ces estimations sont exactes, les liaisons de stacking joueraient un rôle au moins aussi important que les liaisons hydrogène.

3-3-7 Les modes de superposition sont-ils caractéristiques dans le stacking des dérivés de la naphtoquinone-1,4 ?

Nous avons vu que le stacking théorique serait peut être de type graphitique mais que les liaisons latérales des molécules comprises dans une pile (liaisons qui assurent la cohésion entre piles voisines) pouvaient dévier les liaisons de 13° au maximum.

Un examen détaillé des divers empilements moléculaires pourrait être intéressant, comme le montre le cas particulier des dérivés halogénés de la naphtoquinone-1,4. Le type de superposition est commun, comme le montre les schémas ci-dessous :

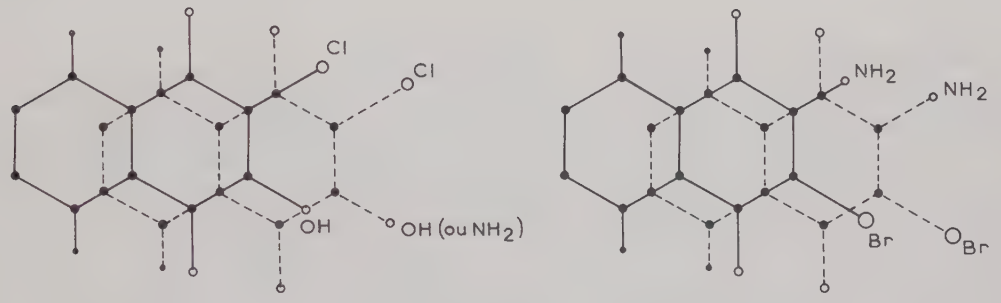


Figure 12 : Empilement des molécules halogénées.

Le type de superposition de la chloro-2 amino-3 naphtoquinone (d = 3,47 Å)
se retrouve identique dans la chloro-2 hydroxy-3 naphtoquinone (d = 3,47 Å)

il est inversé dans la bromo-2 amino-3 naphtoquinone (d = 3,56 Å)
et dans la bromo-2 naphtoquinone (d = 3,65 Å)

Cependant, les liaisons latérales de molécules sont fort différentes :

liaisons NH...O et CH...Cl dans les composés chlorés,
liaisons Br....O (faibles) et NH...O dans la bromo-2 amino-3 naphtoquinone,
liaisons Br....O (fortes) et CH...O dans la bromo-2 naphtoquinone.

Il serait étonnant que des tensions probablement très différentes provoquent des déplacements identiques des noyaux quinoniques : il semble que ce type de superposition correspond à un minimum de potentiel intermoléculaire important.

3-4 DESCRIPTION DE QUELQUES ASSEMBLAGES COMPACTS -

Les schémas que nous proposons ci-dessous mettent en évidence le packing serré des structures naphtoquinoniques ou naphtaléniques; celles que nous avons choisies présentent des liaisons dirigées d'intensité très différente.

Nous avons adopté les valeurs suivantes des rayons de Van der Waals : 1,3 Å pour l'hydrogène, 1,4 Å pour l'oxygène, 1,7 Å pour le carbone.

Les molécules sont représentées par la trace des plans moyens.

3-4-1 Naphtohydroquinone -

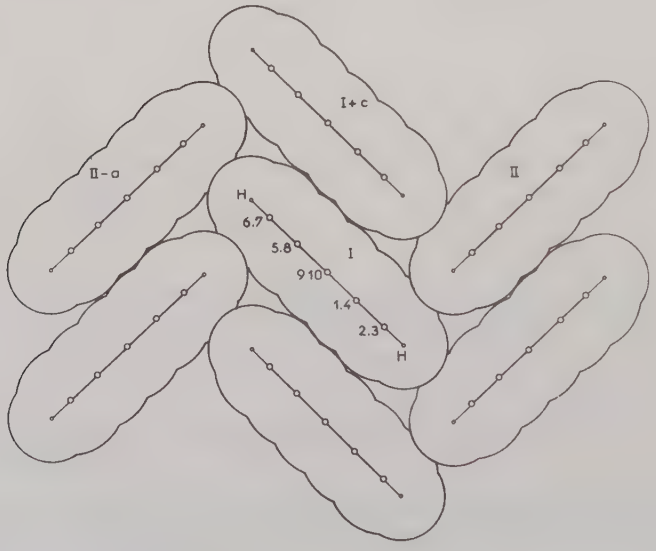


Figure 13 : Molécules superposées et se déduisant par le glissement a; projection suivant la direction C(1)-C(4).

La superposition est caractérisée par une distance inter-plan de 3,48 Å, les distances interatomiques les plus intéressantes s'échelonnent entre 3,52 et 3,60 Å. Les 2 molécules sont décalées latéralement de manière que la superposition se manifeste entre cycle benzénique et noyau phénol.

3-4-2 Méthyl-naphtohydroquinone -

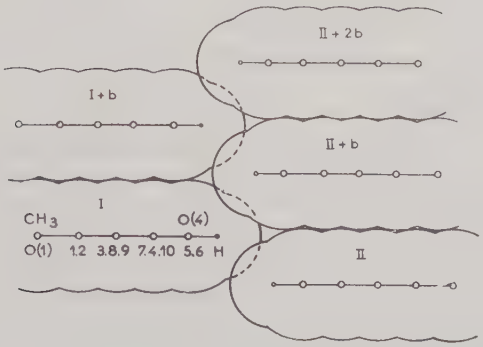


Figure 14.a : Molécules superposées et se déduisant par centre de symétrie; projection suivant la direction C(1)-C(2).

La superposition est caractérisée par une distance inter-plan de 3,55 Å, les distances les plus courtes sont de l'ordre de 3,60 A, les interactions réciproques sont plus faibles que dans la naphtohydroquinone. La superposition, qui rappelle le type graphitique, se manifeste entre cycle benzénique et noyau phénol.

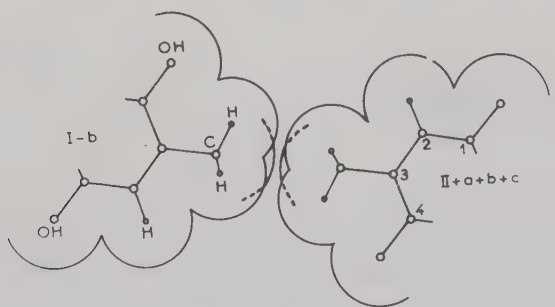


Figure 14.b : Contacts CH_3 - CH_3 des molécules (I-b) et (II+a+b+c)

Nous avons placé un hydrogène du groupement méthyledans le plan de la molécule, les deux autres sont superposés en projection. Les molécules centrosymétriques sont à peu près coplanaires : si nous adoptons les rayons cités précédemment les contacts ne sont pas assurés. De toute façon, dans ce cas, ceux-ci ne peuvent se faire que par l'intermédiaire des atomes de carbone : il faut alors adopter un rayon de 1,8 Å au minimum.

3-4-3 Naphtoquinone -

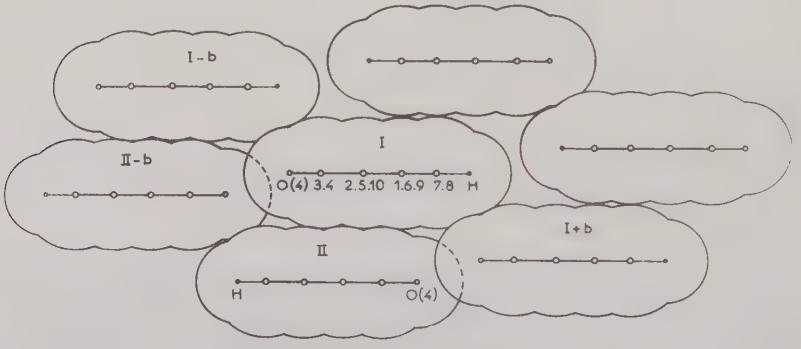


Figure 15.a : Molécules centrosymétriques, superposées et se déduisant par la translation b;
projection suivant la direction C(1)-C(9).

On note la différence très caractéristique des contacts entre les molécules (I, II) et les molécules (I,II+a).

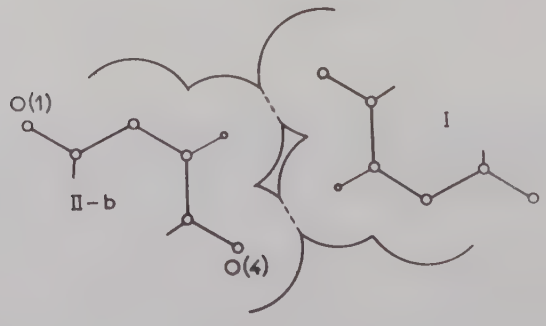


Figure 15.b : Conctacts CH...O des molécules I, II-b.

Le stacking présenté par la naphtoquinone ne rappelle en rien celui, assez analogue,des autres composés de la série naphtoquinonique :

- les molécules participant à un empilement sont associées par couple. Un couple est formé par deux molécules centrosymétriques (I et II) distantes de 3,42 Å, décalées parallèlement à la direction O(1)-O(4). Le recouvrement fait intervenir non plus un cycle fermé mais un cycle potentiel à 4 chainons (une liaison C=O, deux liaisons C-C, une liaison C-H) ;

- les couples sont associées par l'intermédiaire d'un autre centre de symétrie de telle manière que les molécules les plus proches (I et II+a) s'écartent de 3,48 Å. Il en résulte un arrangement de ces molécules différent du précédent et pour lequel il n'y a pas non plus superposition de cycle fermé;

- chaque cycle benzénique est encadré assymétriquement par deux groupements carbonyles. Cette assymétrie n'est pas expliquée par une nécessité d'empilement compact comme le montre la figure 15 a. Par contre les ponts CH...O, qui tendent à rapprocher les molécules couplées, pourraient expliquer la présence simultanée de contacts laches et de contacts étroits.

3-4-4 Bromo-2 naphtoquinone -

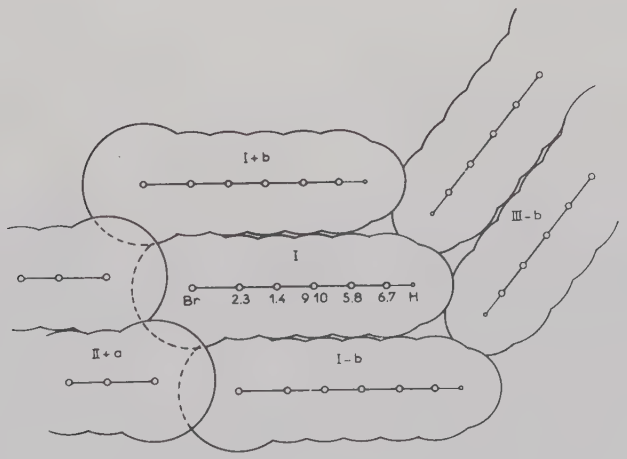


Fig. 16.a : Molécules superposées, centrosymétriques et se déduisant par l'axe 2_1; projection suivant la direction C(1)-C(4).

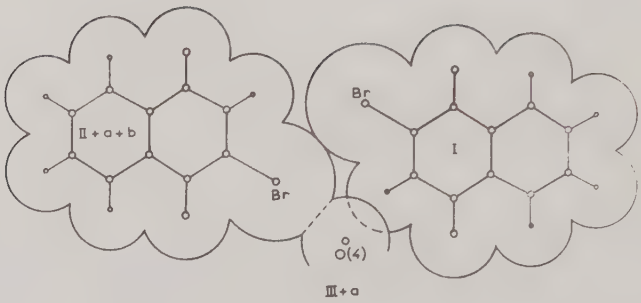


Figure 16.b : Contacts Br-Br des molécules coplanaires (I) et (II+a+b); liaisons par transfert de charges.

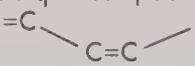
CONCLUSIONS GENERALES

Ce travail doit être considéré comme un "essai". Aussi nous ne saurions l'arrêter sur un simple rappel des hypothèses et des observations structurales; bien que cela sorte du cadre de notre étude, nous suggérons une explication possible de certains mécanismes d'action biochimique.

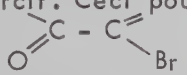
En stéréochimie cristalline

1.- Le noyau quinonique non substitué -

Nos observations nous amènent à conclure dans un sens qui n'est pas toujours en accord avec les prévisions de la chimie théorique :

- la liaison C(2) = C(3) est plus courte que la liaison éthylénique,
- les liaisons carbonyles sont plus longues que celles fixées à une chaine saturée,
- le noyau benzénique est peu influencé par le noyau quinonique, l'enchainement  ne l'est pas davantage par le cycle benzénique.

2.- Le rôle des substituants en position 2 -

- le groupement méthyle apporte peu de modifications au noyau quinonique et aux liaisons carbonyles;
- le groupement méthyle perturbe peu le noyau naphtalénique et les liaisons carboxyliques;
- les atomes de brome et de chlore perturbent grandement les liaisons du noyau et les liaisons carbonyles : C(2)=C(3) s'allonge, C(1)=O(1) se raccourcit. Ceci pouvant s'expliquer par une résonance dans le 1/2 cycle 

3.- Les liaisons hydrogène -

- Aux hydroxyles, fixés en position 3 ou en position 1,4 sont attachées des liaisons H dont les forces sont sensiblement égales et correspondent à une distance O...O de 2,75 Å environ.

- L'hydrogène du groupement hydroxyle en position 3, participe simultanément à une liaison intra et une liaison intermoléculaire.

- Dans la méthyl-hydroxy-naphtoquinone l'oxygène O(1) du carbonyle voisin du méthyle ne participe pas à la liaison hydrogène intermoléculaire qui se fixe par contre sur le carbonyle en position 4 (liaison H bifide).

- Dans la chloro-hydroxy-naphtoquinone c'est, au contraire, sur le carbonyle en position 1 qui se fixe la liaison hydrogène (liaison H bifide).

- Dans la méthyl-naphtohydroquinone, les deux liaisons hydrogène sont identiques mais un peu plus courtes que dans la naphtohydroquinone comme si le groupement méthyle tendait à renforcer ces liaisons.

4.- La tautomérie -

Nous avons analysé un cas de "tautomérie cristalline" présenté pa. la chloro-hydroxy-naphtoquinone (phénomène qui n'existe pas dans l'analogue méthylé),un cas probable de tautomérie en solution présenté par la méthyl-naphtohydroquinone.
A partir du modèle établi, nous suggérons une hypothèse du mécanisme de la tautomérie à l'état cristallin ou en solution, par transfert de l'hydrogène par les liaisons H.

Les assemblages moléculaires

1.- Nous avons montré que des liaisons dirigées de faible énergie sont décelables dans les assemblages cristallins et nous avons cherché à les classer.

- Les liaisons hydrogène sont les plus typiques de ces liaisons dirigées; la liaison H fait avec la liaison covalente C-O un angle toujours voisin de 120°, avec le plan de la molécule un angle faible.Ces faits montrent que l'oxygène du carboxyle, conjugué au noyau, a une constitution du type sp^2.

  Par contre, l'oxygène du carbonyle, quand il reçoit une liaison H, est attaqué suivant un angle variable; dans les exemples fournis par le phtiocol et la chloro-hydroxy-naphtoquinone, l'angle C=O...(H)O est compris entre 160 et 170°.

- Les liaisons par transfert de charges ne se rencontrent ici que dans la bromo-naphtoquinone : la liaison est nettement orientée (C-Br...O = 170°), ce qui ressort de l'observation des liaisons du même type présentes dans les structures d'autres composés cycliques.

- Les liaisons de stacking sont présentes dans toutes les structures des composés naphtoquinoniques et jouent un rôle essentiel dans la cohésion et l'organisation de l'assemblage cristallin.
Comparées aux liaisons π et aux liaisons entre deux lits de carbone dans la structure du graphite, elles apparaissent comme très directionnelles.

- Des liaisons CH...O et CH...Cl ont été rapprochées par J.Sutor des liaisons hydrogène; bien que moins fortes,elles seraient loin d'être négligeables.
Les liaisons CH...O sont les seules que l'on puisse invoquer pour expliquer entièrement la structure de la naphtoquinone; elles existent probablement aussi dans la bromo-naphtoquinone où elles affectent le même groupe HC(3) et dans la méthyl-naphtohydroquinone. La liaison CH...Cl est présente dans la chloro-hydroxy-naphtoquinone.
Ces liaisons sont moins directionnelles que les liaisons hydrogène classiques, toutefois l'angle CH...X est toujours supérieur à 150°.

2.- Toutes les structures examinées ici sont caractérisées par une compacité élevée (au sens de Kitaigorodskij); elles obéissent au princpie de close-packing : l'existence de liaisons intermoléculaires dirigées ne s'oppose pas à la condition d'assemblage moléculaire compact, mais conduit à des assemblages qui ne sont pas toujours les plus compacts possibles.

En pharmacodynamie

Les idées générales, qui ont présidé à nos recherches, ne peuvent être admises sans discussions. Aussi, nous appuyant sur le problème particulier de l'action vitamine K nous avons dû justifier l'aptitude de la cristallographie à pénétrer les mécanismes biochimiques.
Cela a nécessité la résolution d'un problème fondamental de cristallographie : mettre en évidence et classer les liaisons de faible énergie dans les cristaux moléculaires,
déceler, parmi celles-ci, les axes principaux d'interaction.

Dans l'hypothèse où les liaisons décelées par analyse cristallographique peuvent être celles des molécules activées, nous avons proposé une définition plus générale de l'analogie structurale.

Ceci étant, notre étude a été entreprise dans le but précis d'apporter aux biochimistes qui s'intéressent aux vitamines et antivitamines K des modèles moléculaires vraisemblables et complets susceptibles de leur suggérer une explication du mécanisme de l'action de ces composés.

Il est trop tôt pour tirer des conclusions générales dans la série choisie; ceci ne pourra se faire que lorsque l'exploration structurale couvrira un nombre important de molécules actives.

Cependant nous attirons l'attention sur plusieurs points .

1.- L'hypothèse a été avancée que l'activité AVK pouvait être liée à l'existence d'une tautomérie céto-énolique.
Nous avons constaté que la chloro-hydroxy-naphtoquinone (AVK) présente une tautomérie cristalline qui ne se manifeste pas dans la méthyl-hydroxy-naphtoquinone (VK).
Cependant, si tautomérie dans le cristal ne veut pas forcément dire taumérie en solution, c'est une indication favorable.

2.- La méthyl-naphtohydroquinone agit comme une vitamine.
Cependant dans le cristal elle est et ne peut être que diphénol. La contradiction avec l'hypothèse précédente n'est qu'apparente : si la tautomérie céto-énolique est absente dans le cristal, elle ne l'est pas forcément en solution.
Pour la méthyl-naphtohydroquinone, l'équilibre en présence d'eau serait un équilibre de céto-énolisation fortement déplacé vers la forme cétonique (ménadione).
Pour le dérivé chloré, il serait déplacé vers la forme énolique : on crée une antivitamine.

3.- Les molécules d'antagonistes (phtiocol et chloro-hydroxy-naphtoquinone) sont chélatées, mais si elles présentent toutes deux une liaison H intermoléculaire, celle-ci n'intéresse pas le même carbonyle.
La substitution du chlore au méthyle en rendant possible l'énolisation change les propriétés de l'oxygène O(1) qui devient disponible pour une liaison hydrogène.

4.- La substitution du chlore au méthyle en position 2 entraine de notables perturbations dans le noyau quinonique et dans le noyau benzénique.

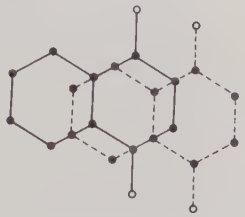
5.- L'hypothèse a été avancée que les antagonistes devaient avoir une "zone moléculaire" commune; pour les vitamines et antivitamines K, ce pourrait être le squelette naphtoquinonique.

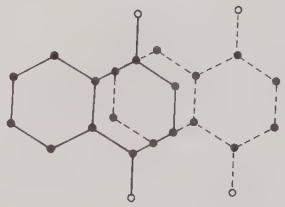
A notre sens, la notion de squelettes semblables est moins importante que celle d'interactions moléculaires communes : nous introduisons la notion d'axes principaux d'interactions moléculaires.

Nous avons déjà fait mention des relations entre l'activité et l'équilibre des liaisons hydrogène. Il ne semble pas qu'il y ait, dans les plans moléculaires, d'autres axes d'interactions dont la comparaison soit interessante pour opposer vitamines et antivitamines K.

Par contre les axes de stacking, normaux aux plans moléculaires offrent une relation qui parait intéressante : les quatre antivitamines que nous avons étudiées (bromo-2, bromo-2 amino-3,chloro-2 hydroxy-3, chloro-2 amino-3 naphtoquinone), le phtiocol seule vitamine K dont nous connaissions la structure, présentent les types de superposition ci-après :

(I)





(II)

entre ces deux types existent un point commun, la distance interplan et la direction du décalage, un point d'opposition, l'amplitude du décalage des vitamines K double de celui des antivitamines.

On sait l'importance du récepteur (dont en général on ne connait pas la structure) dans les mécanismes biochimiques. Les vitamines et antivitamines se fixeraient de façon analogue sur le récepteur et il est possible que l'activité AVK apparaisse lorsque la fixation est du type I, l'activité VK lorsqu'elle est du type II.

Ce caractère ne déterminerait pas à lui seul l'activité : la naphtohydroquinone présente en effet un type de superposition très proche de celui du phtiocol et n'est cependant pas une vitamine. Pour qu'une molécule ait une activité, il faudrait qu'à la fixation type "épitaxique" de la molécule sur sa "réplique" dans le récepteur, par l'intermédiaire des liaisons de stacking, s'ajoute une condition chimique : céto-énolisation par exemple.

Ces conclusions sur les relations entre activité K et structures sont des exemples de propositions nées d'observations structurales. Elles seront certainement discutées.
Cependant les modèles moléculaires complets que nous apportons sont un matériau nouveau auquel devraient se référer les pharmacodynamiciens à la recherche d'une explication des mécanismes d'action biochimique.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAMSON, S. et MASLEN, E.N. (1963)	Z.Krist., Bd.118, S .1-32
ALLEAUME, M. (1962)	Thèse, Bordeaux
BARNIGHAUSEN, H. (1963)	Acta Cryst. 16,471
BASTIANSEN, O., ALMENNINGEN, A. et DYVIK, S. (1961)	Acta Cryst. 14,1056
BERTHIER, C. PULLMAN, B. PONTIS, J. (1952)	J.Chem.Phys. 49,365
BIJVOET, J.M. (1962)	Acta Cryst. 15,620
BOUZON, C. HAUW, C. GAULTIER, J. CLASTRE, J. (1965)	Bull.Soc.Fr.Miner.Crist. 88,139
BRENNAN, R.O (1952)	J.Chem.Phys. 20,40
BRETON, M. (1964)	C.R.Acad.Sciences 258,3489
BRETON, M. (1965)	C.R.Acad.Sciences 260,5275
BRUSENTSEV, F.A. (1963)	Soviet Phys.Cryst. 8,263
CASPARI, W.A. (1932)	Proc.Roy.Soc. A, 136,82
CHEYMOL, J. (1963)	Manuel de Pharmacologie (Masson)
CHU, J.S. et JEFFFREY, G.A. (1962)	Acta Cryst. 15,661
COCHRAN, W. (1952)	Acta Cryst. 5,620
COX, E.G., CRUICKSHANK, D.W.J. et SMITH, J.A.S. (1958)	Proc.Roy.Soc. 247,1248,1
CRAVEN, B.M. et TAKEI, W.J. (1964)	Acta Cryst. 17, 415
CRUICKSHANK, D.W.J. (1957)	Acta Cryst. 10, 504
DAUBEN, C.M. et TEMPLETON, D.H. (1955)	Acta Cryst. 8,841
DESCHAMPS, J. (1955)	Thèse, Bordeaux
DEWAR, M.J.S. et SCHEMEISING, A.N. (1959)	Tétrahedron, 5, 166
DON CROMER, T. (1965)	Acta Cryst. 18,17.
EHRENBERG, M. (1965)	Acta Cryst. 19,698
ELLER, G. Von (1955)	Bull.Soc.Fr.Miner.Crist. 78,157
ERLENMAYER, H. (1949)	Les antivitamines C.N.R.S. Paris
FIESER, F.L. (1940)	J.of Biol.Chem. 133,391
FILDES (1940)	Lancet, 1, 955
GAULTIER, J. et HAUW, C. (1964)	Bull.Soc.Fr. Miner. Crist. LXXXVII, 441
GAULTIER, J. et HAUW, C. (1965)	Acta Cryst. 19,585
GAULTIER, J. et HAUW, C. (1966)	Acta Cryst. 20, 620
GAULTIER, J. et HAUW, C. (1966)	Acta Cryst. (à paraitre)

GAULTIER, J., GOURSOLLE, M. et HAUW, C. (1966)	Bull.Soc.Fr.Miner.Crist. (à paraitre)
GAULTIER, J., GOURSOLLE, M. et HAUW, C. (1966)	Bull.Soc.Fr.Miner.Crist. (à paraitre)
GAY, R. (1954)	Bull.Soc.Fr.Miner.Crist. 77,1330
GERDIL, R. (1961)	Acta Cryst. 14,333
GIGLIO, E. LIQUORI, A.M., RIPAMONTI, A. (1958)	Acta Cryst. 11, 822
GRIMM, H.G. (1931)	Z.Phys.Chem. 14,169
GROTH, P. et MASSEL, O. (1962)	Acta Chem.Scand. 16,2311
HASSEL, O. et ROMMING, C. (1962)	Quaterly Reviews 1
HOUSTY, J. (1966)	Thèse, Bordeaux
IBERS, J.A. et HAMILTON, C.W. (1964)	Acta Cryst. 17,781
JAMES, R.W. (1948)	The Cryst. State II, p.180 (Bell)
KEIDEL, F.A. (1953)	Ann.Rev.Phys.Chem. 4,236
KITAIGORODSKIJ (1965)	Acta Cryst. 18, 585
KLUG, H.P. (1965)	Acta Cryst. 19, 983
MEUNIER, P. et MENTZER, C. (1942)	C.R.Acad.Sciences 213, 259
MEUNIER, P. et BUU HOI,NG. (1943)	C.R.Soc. Biol.
MEUNIER, P. MENTZER, C., BUU HOI, NG, CAGNANT, P. (1943)	Bull.Soc.Chem.Biol. 25,381
MEUNIER, P. MENTZER, C. et BUU HOI, NG. (1945)	Bull.Soc.Chem.Biol. 27,191
MILLS, O.S. et ROLLETT, J, S. (1961)	Computing méthods and the Phase Problem in X-Ray Cristal Analysis (Pergamond Press)
MOLHO, D., MEUNIER, P. et MENTZER, C. (1947)	C.R.Acad.Sciences 224, 1666
MOLHO, D., MORAUX, J. et MEUNIER, P. (1948)	Bull.Soc.Chem.Biol. 30,667
MORLAY, K.A. et TAYLOR, C.A. (1959)	Acta Cryst. 12,101
MOSSEL, A. et ROMER, S. (1964)	Acta Cryst. 17,1217
PARRY, G.S. (1954)	Acta Cryst. 7,313
PATTERSON, A.L. (1963)	Acta Cryst. 16, 1255
PULLMAN, B. (1964)	Acta Cryst. 17,1074
PULLMAN, B.,CLAVERIE, P. CAILLET, J. (1965)	C.R.Acad.Sciences 260,5387
QUICK, A.J. et COLLENTINE, G.E. (1951)	Am.J.Physiol.164,716
RUFF, O. (1938)	Trans.Faraday Soc. 34,1022
RYDON, H.N. (1949)	Les antivitamines, C.N.R.S. Paris
SAKURAI, K. (1958)	Acta Cryst. 11,840
SAKURAI, K. (1965)	Acta Cryst. 19,320

SCHERINGER, C. (1963) Z.Krist. Bd. 119,S. 273
SUTOR, J. (1962) Nature London 195, 68
SUTOR, J. (1963) J. Chem.Soc. 1105
SWINGLE, S.M. (1954) J.Amer.Chem.Soc. 76,1409
TROTTER, J. (1960) Acta Cryst. 13,86
VELDSTRA, M. (1947) Bioch.Biophys. Acta 1,364
WASER, J. et SHOMAKER, V. (1953) Rev. Modern Physics 25,671
WOODS, D.D. (1940) Brit.J.exp.Path. 21, 74.
ZINCKE et SCHMIDT (1894) Ber. 27,2753

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

DE LA SYMETRIE DE LA MOLECULE A LA SYMETRIE DU CRISTAL.....

Vu et Approuvé

Bordeaux, le 24 Mai 1966
Le Doyen de la Faculté des Sciences

R. CALAS

Vu et Permis d'imprimer
Bordeaux, le 27 Mai 1966
Le Recteur de l'Académie de Bordeaux

J.BABIN